

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 5 月 30 日 (30.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/043655 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/19, 31/501, 31/553, A61P 13/00, 13/10, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/12000
- (22) 国際出願日: 2002 年 11 月 18 日 (18.11.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2001-353303
2001 年 11 月 19 日 (19.11.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 丸山 隆幸 (MARUYAMA, Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 野中 重幸 (NONAKA, Shigeyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 山本 浩史 (YAMAMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 小林 馨 (KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京都 中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: REMEDIES FOR URINARY FREQUENCY

(54) 発明の名称: 頻尿の治療剤

(57) Abstract: Remedies and/or preventives for urinary frequency which comprise a compound having an antagonism to the EP₁ receptor which is one of prostaglandin E₂ receptor subtypes. Because of having an antagonistic effect on the EP₁ receptor which is one of PGE₂ receptor subtypes and significantly regulating the urinary frequency in a urinary frequency-induced model, the compound having an antagonism to the EP₁ receptor is efficacious in treating and/or preventing urinary frequency (neurogenic bladder, nervous bladder, sensitive bladder, labile bladder, urinary frequency associating hyperplasia, etc.).

(57) 要約:

プロスタグランジン E₂ 受容体のサブタイプの 1 つである EP₁ 受容体に対して拮抗作用を有する化合物からなる、頻尿の治療および／または予防剤に関する。

EP₁ 受容体に対して拮抗作用を有する化合物は、PGE₂ 受容体のサブタイプである EP₁ 受容体に拮抗的に作用し、頻尿惹起モデルにおいて有意に排尿回数の抑制作用を示すことから、頻尿（神経因性膀胱、神経性膀胱、刺激膀胱、不安定膀胱、前立腺肥大に伴う頻尿など）の治療および／または予防に有効である。



WO 03/043655 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

頻尿の治療剤

5 技術分野

本発明は頻尿治療剤に関する。さらに詳しく言えば、プロスタグランジン E_2 受容体サブタイプである EP_1 受容体に対して拮抗作用を有する化合物からなる、頻尿の治療および／または予防剤に関する。

10 背景技術

プロスタグランジン E_2 (以下、 $PG E_2$ と略記する。) は、アラキドン酸カスケード中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮作用、発痛作用、消化管の蠕動運動促進作用、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

- 15 近年の研究の中で、 $PG E_2$ 受容体にはそれぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは大別して4つあり、それぞれ EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4 と呼ばれている (J. Lipid Mediators Cell Signaling, **12**, 379-391 (1995))。

- 20 $PG E_2$ は、その生理活性が多岐にわたるため、目的とする作用以外の作用が副作用となってしまう欠点を有しているが、それぞれのサブタイプの役割を調べ、そのサブタイプのみにも有効な化合物を得ることによって、この欠点を克服する研究が続けられている。

これらのサブタイプのうち、 EP_1 受容体は、発痛、発熱、利尿に関与していることが知られている (Br. J. Pharmacol., 1994, **112**, 735-40、European J.

- 25 Pharmacol., **152** (1988) 273-9、Gen Pharmacol., Sep 1992, **23** (5) 805-9 参照)。そのため、この受容体に拮抗する化合物は、鎮痛剤、解熱剤、頻尿の

治療剤として有効であると考えられている。

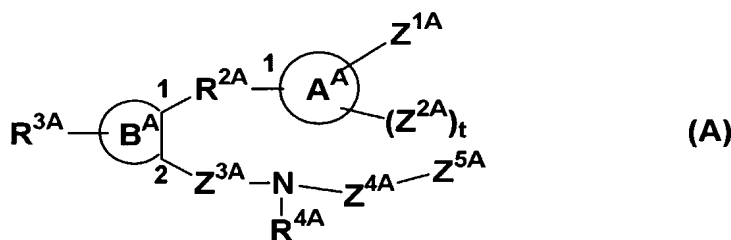
しかし、現在のところ EP_1 受容体に対して拮抗作用を有する化合物が、具体的に頻尿の抑制作用を有するかは、具体的には明らかにされていない。

一方、排尿障害は、蓄尿時に尿を保持できない蓄尿障害と、排尿時に十分な尿勢で排出することのできない排出障害に分けられる。蓄尿障害の主な症状としては、頻尿（神経因性膀胱、神経性膀胱、刺激膀胱、不安定膀胱、前立腺肥大に伴う頻尿など）、尿意切迫および尿失禁が挙げられる。この障害の原因としては、膀胱の蓄尿機能異常、すなわち排尿筋が過緊張であるためのものと、膀胱出口部の抵抗、すなわち尿道括約筋機構の減弱によるものがある。この中でも排尿筋が過緊張であるための障害には、排尿筋の異常収縮によるものと、膀胱の知覚過敏によるものがある。

これら排尿筋異常に基づく蓄尿障害には、抗コリン薬を主とした排尿筋の収縮を減弱させる薬物が用いられる。しかしながら、抗コリン薬のような排尿筋の収縮の減弱を引き起こす薬剤は、排尿筋の収縮が必要な排尿時の収縮をも抑制してしまうため、残尿量の増加が問題となっている。また、抗コリン作用に基づく口渇も、これら薬剤の主な副作用として挙げられる。

EP_1 アнтаゴニストとしては、例えば以下のものが知られている。

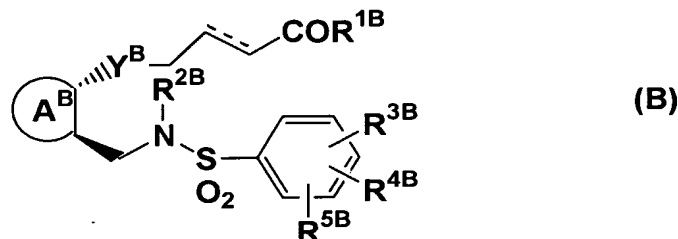
WO 98/27053号には、一般式 (A)



(式中、すべての基は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が鎮痛、頻尿の治療および／または予防に有用と記載されている。しかしながら、本明細書中には、 EP_1 受容体との結合実験の例しか記載されておらず、具体的

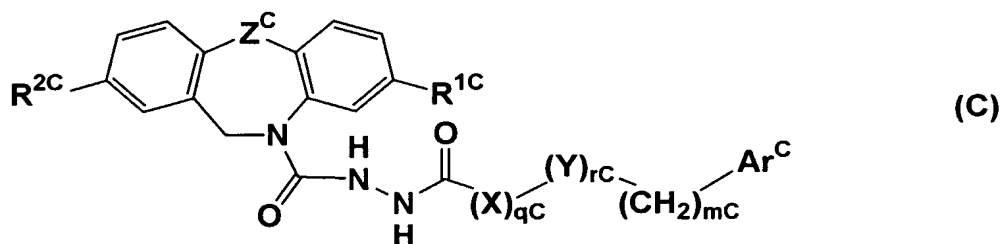
な疾患との関連についての記載はなされていない。

E P 8 7 8 4 6 5 号には、一般式 (B)



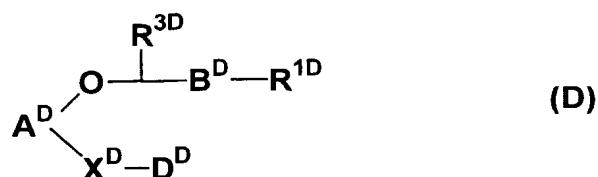
- (式中、すべての基は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が鎮痛、
5 解熱および頻尿の治療剤として有用と記載されている。本明細書中には、E
P₁受容体拮抗作用と頻尿との関係が示唆されているが、具体的な実験および
証明はなされていない。

WO 9 2 / 1 9 6 1 7 号 (特表平 6 - 5 0 7 4 0 8 号) には、一般式 (C)



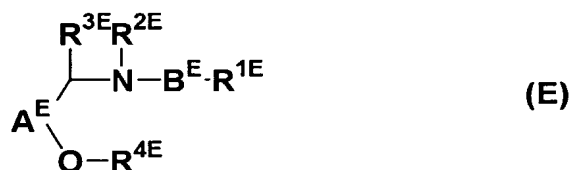
- 10 (式中、すべての基は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が疼痛、
痙攣、虚血、他の中枢神経系障害ならびに骨粗鬆症、月経困難、喘息、遺尿
症、不整脈および下痢の治療に有用と記載されている。本明細書中には、P
G E 拮抗作用および鎮痛活性の測定はなされているものの、頻尿についての
具体的な実験および証明はなされていない。

- 15 WO 9 6 / 0 6 8 2 2 号 (特表平 1 0 - 5 0 4 8 3 6 号) に記載の一般式
(D)



(式中、すべての基は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および

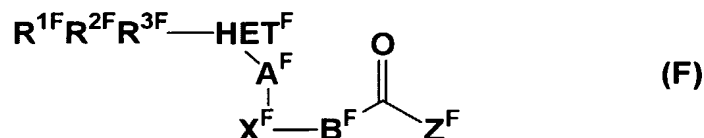
WO 97/00863号に記載の一般式 (E)



5

(式中、すべての基は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が、疼痛、例えば関節の症状（例えば関節リウマチおよび骨関節炎）に伴う疼痛、術後疼痛、産褥疼痛、歯の症状（例えば虫歯および骨肉炎）に伴う疼痛、火傷（日焼けを含む）に伴う疼痛、骨疾患（例えば骨粗鬆症、悪性の過カルシウム血症およびページェット病）の治療、運動による外傷および捻挫に伴う疼痛およびE型プロスタグランジンが全体的または部分的に病態生理学的な役割を果たす場合のすべての疼痛状態の措置に有用と記載されている。これらの明細書中には、EP₁受容体に拮抗する旨が記載されているが、EP₁受容体と頻尿との関連については何ら示唆されていない。

15 WO 99/47497号に記載の一般式 (F)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および

WO 00/20371号に記載の一般式 (G)



(G)

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が、それぞれプロスタグランジンによる疾患の治療または予防に用いられる旨の記載があり、痛み、リウマチ熱による発熱あるいは炎症、インフルエンザあ

5 るいはその他のウイルス感染、風邪、背および首の痛み、骨格痛、産後痛、月経困難、頭痛、偏頭痛、歯痛、捻挫や挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、関節炎、リウマチ様関節炎、変性関節疾患（変形性関節症）、痛風や強直脊髄炎、滑液包炎、放射線や腐食性の化学的負傷を含むやけど、日焼け、外科手術後や歯処置後の痛み、免疫疾患や自己免疫疾患、細胞新生性の変性や転移性腫

10 瘍の発達、糖尿病性網膜症、腫瘍脈管形成、月経困難と関連するプロスタノイド誘発平滑筋収縮、早産、喘息やエオシン好性白血球関連疾患、アルツハイマー、緑内障、骨減少、骨粗鬆症、骨形成増進、ページェット病、ペプシン様潰瘍の細胞保護、胃炎、局所的腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎、その他の胃腸障害、胃腸出血や化学療法中の患者、低プロトロンビン症、血友病やそ

15 の他の出血問題等の凝固系疾患、腎疾患、血栓症、閉塞性血管障害、抗凝固への示唆がされている。

その他、 PGE_2 受容体に作用する化合物、特に EP_1 アンタゴニストとしては、US 4 1 3 2 8 4 7 号明細書に記載された2, 3, 6-置換-4-ピロン誘導体、EP 1 6 0 4 0 8 号明細書に記載されたN-アルケニル-3-

20 ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド誘導体、EP 1 9 3 8 2 2 号明細書に記載されたジベンゾオキセピンカルボン酸ヒドラジド誘導体、EP 2 1 8 0 7 7 号明細書に記載された8-クロロジベンゾオキサゼピン-10-カルボン酸ヒドラジド誘導体、US 4 7 7 5 6 8 0 号明細書に記載されたシクロヘプト [b] インドールアルカン酸誘導体、EP 3 0 0

25 6 7 6 号明細書に記載された9-ベンジルジフルオロテトラヒドロカルバゾリル酢酸誘導体、EP 4 8 0 6 4 1 号明細書に記載された三環式ヘテロ環誘

導体、E P 5 1 2 3 9 9 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、
E P 5 1 2 4 0 0 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、E P
5 3 4 6 6 7 号明細書に記載された三環式ヘテロ環誘導体、WO 9 3 / 0 7
1 3 2 号明細書に記載された10-アシルジベンゾオキサゼピン、チアゼピ
5 ンまたはジアゼピン誘導体、E P 5 3 9 9 7 7 号明細書に記載されたジベン
ゾオキサゼピン誘導体、WO 9 3 / 1 3 0 8 2 号明細書に記載されたジベン
ゾオキサゼピンまたはジベンゾチアゼピン誘導体、U S 5 2 8 1 5 9 0 号明
細書に記載されたジベンゾオキサゼピンカルボン酸誘導体、U S 5 3 0 4 6
4 号明細書に記載されたN-カルバジルジベンゾオキサゼピン誘導体、U S
10 5 3 2 4 7 2 2 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、U S 5
3 5 4 7 4 6 号明細書に記載されたジベンズチアまたはオキサアゼピニル
3-シクロブテン-1, 2-ジオン誘導体、U S 5 3 5 4 7 4 7 号明細書に
記載されたジベンゾオキサゼピンまたはジベンゾチアゼピン誘導体、U S 5
4 2 0 2 7 0 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピンまたはジベンゾチ
15 アゼピン誘導体、U S 5 4 4 1 9 5 0 号明細書に記載されたアゼピン誘導体、
E P 6 9 4 5 4 6 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、WO
9 6 / 0 3 3 8 0 号明細書に記載されたオルトアリールメトキシアリール
メチルアミノ芳香酸誘導体、U S 5 5 0 4 0 7 7 号明細書に記載されたジベ
ンゾオキサゼピンまたはジベンゾチアゼピン誘導体、WO 9 6 / 1 1 9 0 2
20 号明細書に記載された芳香族誘導体、E P 7 5 2 4 2 1 号明細書に記載され
たオルト置換芳香族化合物、WO 9 7 / 0 0 8 6 4 号明細書に記載された芳
香族誘導体が知られている。

しかし、これらの明細書にはPGE₂受容体のサブタイプと、それによる
特異的な疾患との関係は示されていない。また、EP₁拮抗作用と頻尿との
25 関係は示唆されていない。

以上のようにPGE₂受容体には、それぞれ役割の異なった4つのサブタ

- イブ (EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4) が存在し、それぞれ異なった薬理作用に関与し、それらのうち EP_1 受容体に対して拮抗作用を有する化合物が頻尿に有効とされる知見は得られているものの EP_1 受容体に対して拮抗作用を有する化合物が頻尿の抑制作用を有するという事実は未だ具体的に示されていない。
- 5

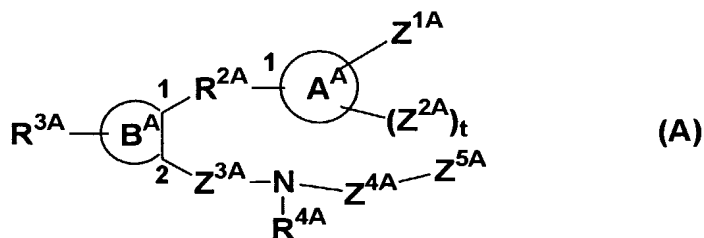
発明の開示

- 本発明者らは、頻尿の治療および／または予防に有効である化合物を見つけるべく鋭意検討を行ない、 EP_1 受容体に対して拮抗作用を有する化合物を実際に動物の頻尿惹起モデルに付すことにより頻尿を抑えることを見出し、本発明を完成した。なお、背景技術に記載した先行技術文献には $PG E_2$ 受容体のサブタイプと、それによる特異的な疾患との関係は示されておらず、また EP_1 拮抗作用と頻尿との関係は示唆されていないから、これら文献の記載から EP_1 拮抗作用を有する化合物が頻尿に有効であると事実（本発明）を予測することは不可能である。
- 10
- 15

すなわち、本発明は、プロスタグランジン E_2 受容体サブタイプである EP_1 受容体に対して拮抗作用を有する化合物からなる頻尿（神経因性膀胱、神経性膀胱、刺激膀胱、不安定膀胱、前立腺肥大に伴う頻尿など）の治療および／または予防剤に関する。

- 20 本発明に用いられる、 EP_1 受容体に対して拮抗作用を有する化合物としては、現在までに知られている EP_1 受容体拮抗剤だけでなく将来見出されるいかなる EP_1 受容体拮抗剤も含まれる。好ましくは、以下の化合物が用いられる（なお、以下に示される式中の記号の定義の詳細はそれぞれの明細書に記載されている通りである。）。

- 25 (1) WO 98/27053 号に記載の、一般式 (A)



(式中、 $\textcircled{\text{A}^{\text{A}}}$ および $\textcircled{\text{B}^{\text{A}}}$ は、それぞれ独立して、C 5～15の炭素環、または1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環を表わし、

5 $\text{Z}^{1\text{A}}$ は、

- $\text{COR}^{1\text{A}}$ 、
- C 1～4アルキレン— $\text{COR}^{1\text{A}}$ 、
- $\text{CH}=\text{CH}$ — $\text{COR}^{1\text{A}}$ 、
- $\text{C}\equiv\text{C}$ — $\text{COR}^{1\text{A}}$ 、

10 —O—C 1～3アルキレン— $\text{COR}^{1\text{A}}$

(各式中、 $\text{R}^{1\text{A}}$ は、水酸基、C 1～4アルコキシまたは式 $\text{NR}^{6\text{A}}\text{R}^{7\text{A}}$ (式中、 $\text{R}^{6\text{A}}$ および $\text{R}^{7\text{A}}$ は独立して水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。) で示される基を表わす。) で示される基、または—C 1～5アルキレン—OHを表わし、

15 $\text{Z}^{2\text{A}}$ は、水素原子、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基または式 $\text{COR}^{1\text{A}}$ (式中、 $\text{R}^{1\text{A}}$ は、前記と同じ意味を表わす。) で示される基を表わし、

$\text{Z}^{3\text{A}}$ は、単結合またはC 1～4アルキレンを表わし、

$\text{Z}^{4\text{A}}$ は、 SO_2 またはCOを表わし、

20 $\text{Z}^{5\text{A}}$ は、

- (1) C 1～8アルキル、C 2～8アルケニル、C 2～8アルキニル、
- (2) フェニル、C 3～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、

(3)フェニルまたはC 3～7シクロアルキルで置換されたC 1～4アルキル、
C 2～4アルケニルまたはC 2～4アルキニル

(上記(2)および(3)中のフェニル、C 3～7シクロアルキル、1個または2個
の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は、1～5個のR^{5A}

5 基(複数のR^{5A}は独立して水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。)で置換されてもよい。)を表わし、

R^{2A}は、

10 CONR^{8A}、

NR^{8A}CO、

CONR^{8A}—C 1～4アルキレン、

C 1～4アルキレン—CONR^{8A}、

NR^{8A}CO—C 1～4アルキレン、

15 C 1～4アルキレン—NR^{8A}CO、

C 1～3アルキレン—CONR^{8A}—C 1～3アルキレン、

C 1～3アルキレン—NR^{8A}CO—C 1～3アルキレン

(各式中、R^{8A}は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)、

O、S、NZ^{6A}

20 (式中、Z^{6A}は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)、

Z^{7A}—C 1～4アルキレン、

C 1～4アルキレン—Z^{7A}、

C 1～3アルキレン—Z^{7A}—C 1～3アルキレン

(式中、Z^{7A}は、O、SまたはNZ^{6A}(式中Z^{6A}は前記と同じ意味を表わす。)

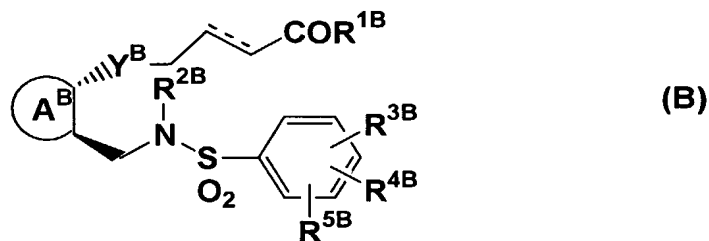
25 を表わす。)で示される基、

CO、

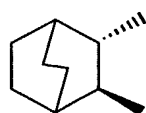
- CO-C 1～4 アルキレン、
 C 1～4 アルキレン-CO、
 C 1～3 アルキレン-CO-C 1～3 アルキレン、
 C 2～4 アルキレン、
- 5 C 2～4 アルケニレン、または
 C 2～4 アルキニレンを表わし、
- R^{3A}は、水素原子、C 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基またはヒドロキシメチルを表わし、
- 10 R^{4A}は、
 (1)水素原子、
 (2)C 1～8 アルキル、C 2～8 アルケニル、C 2～8 アルキニル、
 (3)1 個または2 個のCOOZ^{8A}、CONZ^{9A}Z^{10A}、OZ^{8A}基（各基中、Z^{8A}、Z^{9A}、Z^{10A}は独立して、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。）、
- 15 C 1～4 アルコキシ-C 1～4 アルコキシからなる群から選ばれる基によって置換されたC 1～6 アルキル、
 (4)C 3～7 シクロアルキル、
 (5)フェニルまたはC 3～7 シクロアルキルで置換されたC 1～4 アルキル、C 2～4 アルケニルまたはC 2～4 アルキニル
- 20 （上記(4)および(5)中のフェニル、C 3～7 シクロアルキルは、1～5 個のR^{5A}基（R^{5A}は前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、n^Aおよびt^Aはそれぞれ独立して、1～4 の整数を表わす。
 ただし、(1)R^{2A}およびZ^{3A}は、それぞれ $\textcircled{\text{B}^A}$ の1 位および2 位しか結合せず、
- 25 (2) $\textcircled{\text{A}^A}$ がベンゼン環を表わし、かつ (Z^{2A})_{t^A}がCOR^{1A}を表わさない時、Z^{1A}はベンゼン環の3 または4 位しか結合しないものとする。）で示さ

れるスルホンアミドまたはカルボアミド誘導体またはその非毒性塩。

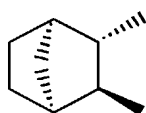
(2) EP 8 7 8 4 6 5 号に記載の、一般式 (B)



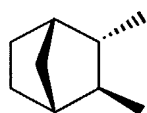
(式中、 は、式



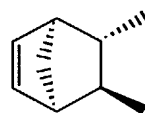
(a)



(b)



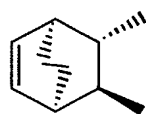
(c)



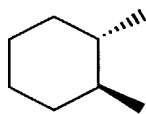
(d)



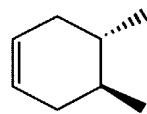
(e)



(f)

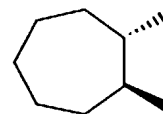


(g)



(h)

または



(i)


5

で示される基を表わし、 R^{1B} はヒドロキシ、C 1～4のアルコキシ基または一般式

$NR^{6B}R^{7B}$ (式中、 R^{6B} および R^{7B} は各々独立して、水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。) で示される基を表わし、 R^{2B} は水素原子または

10 C 1～4のアルキル基を表わし、 R^{3B} および R^{4B} はC 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{5B} は水素原子、C 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 Y^B はシス-ビニレンまたはトランス-ビニレンを表わし、記号 は、単結

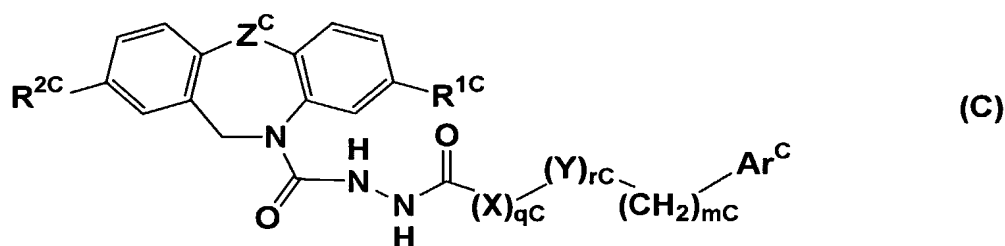
合または二重結合を表わす。ただし、 が式 を表わし、

R^{1B} がヒドロキシまたはC 1～4アルコキシ基を表わし、 R^{2B} が水素原子を表わし、 Y^B がシスービニレンを表わし、記号  が単結合を表わすとき、



ルフォンアミド化合物、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物。

5 (3) WO 92/19617号に記載の、一般式 (C)



(式中、 R^{1C} は、水素原子、ハロゲンまたは $-CF_3$ であり；

R^{2C} は、水素原子、ハロゲン、 $-OH$ または $-OCH_3$ であり；

Z^C は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；

10 X^C は、 $-CH=CH-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-(CH_2)_{nC}-$ または
 $-(CH_2)_{pC}-CH=CH-$ であり；

Y^C は、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^{3C}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-O-$ であり；

q^C は；0または1であり；

15 r^C は、0または1であり（但し、

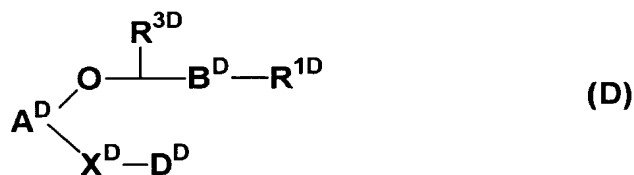
(1) X^C が $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_{nC}-$ または $-(CH_2)_{pC}-CH=CH-$ であり、 q^C が1であり、そして Ar^C がイミダゾールまたはフェニルである、

(2) X が $-(CH_2)_{nC}-$ であり、 q^C が1であり、 n^C が1であり、そして A

20 r^C がハロゲン、メチルまたはアルコキシで置換されエチルフェニルである、
 または

- (3) q^c が1であり、 m^c が1, 2, 3, 4, 5または6であり、そして Ar^c がイミダゾールイルまたはフェニルである場合には r^c は0ではない) ;
 m^c は、0~6であり (但し、 x^c が $-(CH_2)_{n^c}-$ であり、 q^c が1であり、 Y^c が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、そして Ar^c がフェニルである場合には m^c は0ではない) ;
 n^c は、1~6の整数であり ;
 p^c は、1~6の整数であり ;
 R^{3c} は、水素原子または t -ブチルオキシカルボニルであり、そして
 Ar^c は、アリール、アルキルー置換アリールまたはアリールー置換アリールである) で示される化合物。

(4) WO 96/06822号に記載の、一般式 (D)



- (式中、 A^D は、置換されていてもよい、8~10員の二環式ヘテロアリール、5もしくは6員ヘテロアリール、ナフチルまたはフェニルであり、但し結合基 $-OCH(R^{3D})-$ および $-X^D-$ は環炭素原子上で相互に1, 2関係に位置づけられており、
 B^D は、置換されていてもよい5もしくは6員ヘテロアリール環系または置換されていてもよいフェニルであり、
 D^D は、置換されていてもよい、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピロリル、チエニル、フリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはフェニルであり、
 X^D は、式 $-(CHR^{4D})_{n^D}-$ または $-(CHR^{4D})_{p^D}CR^{4D}=CR^{4D}(CHR^{4D})_{q^D}-$ であり、該式中、 n^D は1~3であり、かつ p^D および q^D は共

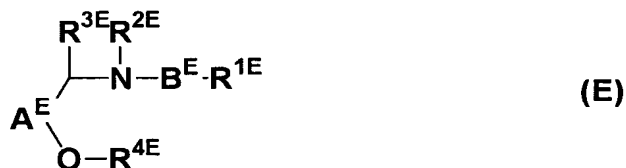
に0であるか、または p^D および q^D のいずれか一方が1であり、かつ他方が0であり、

- R^{1D} は、環 B^D 上で、6員環中では結合基 $-OCH(R^{3D})-$ と1, 3または1, 4関係に、5員環中では結合基 $-OCH(R^{3D})-$ と、1, 3関係に
- 5 位置づけられており、かつ、カルボキシ、カルボキシ- $C1 \sim C3$ -アルキル、テトラゾリル、テトラゾリル- $C1 \sim C3$ -アルキル、テトロン酸、ヒドロキサム酸、スルホン酸であるか、または R^{1D} は、式 $-CONR^{aD}R^{a1D}$ であり、該式中、 R^{aD} は水素原子または $C1 \sim C6$ -アルキルであり、 R^{a1} は水素原子または置換されていてもよい、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$
- 10 アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C5 \sim C7$ -シクロアルケニル、 $C3 \sim C7$ -シクロアルケニル- $C1 \sim C6$ -アルキル、 $C5 \sim C7$ -シクロアルケニル- $C2 \sim C6$ -アルケニル、 $C5$
- 15 $\sim C7$ -シクロアルケニル- $C2 \sim C6$ -アルキニル、5もしくは6員の飽和もしくは部分的飽和複素環により置換された $C1 \sim C3$ -アルキル、5もしくは6員飽和もしくは部分的飽和複素環または5もしくは6員ヘテロアリアルであるか、または式中、 R^{aD} および R^{a1D} は、それらが結合されているアミド窒素($NR^{aD}R^{a1D}$)と共にアミノ酸残基もしくはそのエステルを形
- 20 成するか、又はまたは R^{1D} は、式 $-CONHSO_2R^{bD}$ であり、式中、 R^{bD} は、置換されていてもよい、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルケニル- $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルケニル- $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C3 \sim C7$
- 25 シクロアルケニル- $C2 \sim C6$ アルキニル、5もしくは6員ヘテロアリアル、

5 もしくは6員ヘテロアリール—C 1～6アルキル、フェニル、フェニル—C 1～6アルキル、5もしくは6員飽和もしくは部分的飽和複素環または5もしくは6員飽和もしくは部分的飽和複素環—C 1～C 6アルキルであり、
R^{3D}は水素原子またはC 1～C 4アルキルであり、

- 5 R^{4D}は水素原子またはC 1～C 4—アルキルである)の化合物(但し、4—(2—ベンジル—3—ヒドロキシ—4—ホルミルフェノキシメチル)—3—メトキシ安息香酸および4—(2—(3—フェニルプロペ—2—エン—1—イル)—3—ヒドロキシ—4—ホルミルフェノキシメチル—3—メトキシ安息香酸を除く。)、またはこれらの化学的に可能な場合のN酸化物または化学的に可能な場合の環を有する硫黄の酸化物、またはこれらの製薬学的に認
10 容される塩または生体内で加水分解可能なエステルもしくはアミド。

(5) WO 97/00863号記載の、一般式(E)



(式中、A^Eは、場合によっては置換されている次のものである：

- 15 少なくとも2個の隣接した環炭素原子を有するフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルまたはチアジアゾリル；

この場合には—CH(R^{3E})N(R^{2E})B^E—R^{1E}および—OR^{4E}基は、環炭素原子上で相互に1, 2に位置しており、かつOR^{4E}結合基に対してオル
20 ト(およびそれゆえ—CHR^{3E}NR^{2E}—結合基を基準として3位)に位置している環原子は置換されていない；

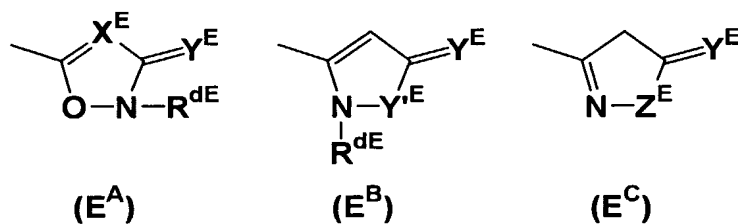
B^Eは、場合によっては置換されている次のものである：

フェニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、チエニル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニルまたはピリミジル；

- R^{1E} は、環 B^E 上で $-CH(R^{3E})N(R^{2E})-$ 結合基に対して1, 3または1, 4に位置しており、かつ R^{1E} は、カルボキシ、カルボキシC1～3アルキル、テトラゾリル、テトラゾリルC1～3アルキル、テロン酸、ヒドロキサム酸、スルホン酸であるか、または R^{1E} は、式 $-CONR^{aE}R^{a1E}$ [
- 5 この場合 R^{aE} は水素原子またはC1～6アルキルであり、かつ R^{a1E} は水素原子、C1～6アルキル（場合によってはハロゲン、アミノ、C1～4アルキルアミノ、ジ-C1～4アルキルアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、C1～4アルコキシまたはC1～4アルコキシカルボニルで置換されている）、C2～6アルケニル（この場合には二重結合が1
- 10 位にない）、C2～6アルキニル（この場合には三重結合が1位にない）、カルボキシフェニル、5もしくは6員のヘテロシクリルC1～3アルキル、5もしくは6員のヘテロアリールC1～3アルキル、5もしくは6員のヘテロシクリルまたは5もしくは6員のヘテロアリールであるか、または R^{aE} および R^{a1E} は、それらが結合しているアミド窒素($NR^{aE}R^{a1E}$)とともにア
- 15 ミノ酸残基またはそのエステルを形成する]の基であるか、または R^1 は、式 $-CONHSO_2R^b$ [この場合 R^{bE} は、C1～6アルキル（場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、C1～4アルコキシ、アミノ、C1～4アルキルアミノ、ジ-C1～4アルキルアミノまたはC1～4アルコキシカルボニルで置換されている）、C2～6アルケ
- 20 ニル（この場合には二重結合が1位にない）、C2～6アルキニル（この場合には三重結合が1位にない）、5もしくは6員のヘテロシクリルC1～3アルキル、5もしくは6員のヘテロアリールC1～3アルキル、5もしくは6員のヘテロシクリル、5もしくは6員のヘテロアリールまたはフェニルである]の基であり；
- 25 この場合 R^{a1E} 中の任意のヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、C

1～6アルコキシ、C 1～6アルキルS (O)_p^E— (p^Eは0, 1または2である)、C 1～6アルキルカルバモイル、C 1～4アルキルカルバモイル、ジ (C 1～4アルキル) カルバモイル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～4アルコキシカルボニルアミノ、C 1～4アルカノイルアミノ、C 1～4アルカノイル (N—C 1～4アルキル) アミノ、C 1～4アルカンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド、アミノスルホニル、C 1～4アルキルアミノスルホニル、ジ (C 1～4アルキル) アミノスルホニル、C 1～4アルコキシカルボニル、C 1～4アルカノイルオキシ、C 1～6アルカノイル、ホルミルC 1～4アルキル、ヒドロキシイミノC 1～6アルキル、C 1～4アルコキシイミノC 1～6アルキルまたはC 1～6アルキルカルバモイルアミノで置換されており；

またはR^{1E}は、式—SO₂N (R^{cE}) R^{c1E} [この場合R^{cE}は、水素原子またはC 1～4アルキルであり、かつR^{c1E}は、水素原子またはC 1～4アルキルである] の基であるか；またはr 1は、次の式 (E^A)、(E^B) または (E^C) :



の基であり、上記式中、X^EはCHまたは窒素原子であり、Y^Eは酸素原子または硫黄原子であり、Y'^Eは酸素原子またはNR^{dE}であり、かつZ^EはCH₂、NR^{dE}または酸素原子であり、この場合には1個以下の環酸素がありかつ少なくとも2個の環ヘテロ原子があり、ならびに上記式中、R^{dE}は水素原子またはC 1～4アルキルであり；

R^{2E}は、水素原子、場合によってはヒドロキシ、シアノまたはトリフルオロメチルで置換されているC 1～6アルキル、C 2～6アルケニル (この場合

には二重結合が 1 位にない)、C 2～6 アルキニル (この場合には三重結合が 1 位にない)、フェニル C 1～3 アルキルまたはピリジル C 1～3 アルキルであり；

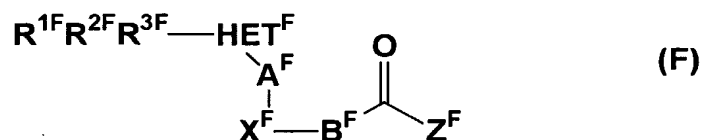
R^{3E}は、水素原子、メチルまたはエチルであり；

- 5 R^{4E}は、場合によっては置換されている次のものである：C 1～6アルキル、C 3～7シクロアルキルC 1～3アルキルまたはC 3～7シクロアルキル)の化合物、

または化学的に可能な場合の $-NR^{2E}-$ のN-オキシドまたは化学的に可能な場合の硫黄含有環のS-オキシド、

- あるいはその製薬学的に認容性の塩または生体内加水分解性エステルまたは
アミド（但し、この場合には 2-〔2-メトキシベンジルアミノ〕ピリジン
-5-カルボン酸、4-〔2-メトキシベンジルアミノ〕安息香酸、5-〔
2, 3-ジメトキシベンジルアミノ〕-2-クロロ-3-アミノスルホニル
安息香酸および 5-〔2, 5-ジメトキシベンジルアミノ〕-2-ヒドロキ
シ安息香酸を除くものとする。）。

(6) WO99/47497号明細書に記載の、一般式 (F)



(式中、HET^FはO、S(O)_{n^F}およびN(O)_{m^F}から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいる5～12員の単環、二環式の芳香族環であり、m^F

- 20 は0または1であり、 n^F は0、1または2であり、

A^F は1または2原子部であり、 $-W^F-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{7F})-W^F-$ 、 $-W^F-C(R^{7F})_2-$ 、 $-CR^{7F}(OR^{20F})-$ 、 $-C(R^{7F})_2-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(OR^{20F})R^{7F}-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(R^{7F})_2-$ 、あるいは $-CR^{7F}=CR^{7F}-$ であり、 W^F はO、S(O)_{nF}あるいはNR¹⁷

F を表わし、

X^F は5～10員の単環、二環式アリール、あるいはO、S (O) $_{nF}$ およびN (O) $_{mF}$ から選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する5～10員の単環、二環式ヘテロアリールであり、 R^{14F} および R^{15F} で置換されていてもよく、か

5 つ A^F と B^F はアリールあるいはヘテロアリールのオルト位に結合し、

B^F は $-(C(R^{18F})_2)_{pF}-Y^F-(C(R^{18F})_2)_{qF}-$ を表わし、 p^F および q^F は独立して0～3を表わし、

Y^F はO、S (O) $_{nF}$ 、 NR^{17F} 、単結合あるいは $-CR^{18F}=CR^{18F}-$ を表わし、 Y^F がO、S (O) $_{nF}$ 、 NR^{17F} 、あるいは $-CR^{18F}=CR^{18F}-$

10 の時、 p^F+q^F は0～6を表わし、 Y^F が単結合の時、 p^F+q^F は1～6を表わし、

Z^F はOH、 $NHSO_2R^{19F}$ を表わし、

R^{1F} 、 R^{2F} および R^{3F} は独立して、H、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルケニル- $HET^F(R^{aF})_{4-9}-$ 、-

15 $(C(CR^{4F})_2)_{pF}SR^{5F}$ 、 $-(C(R^{4F})_2)_{pF}OR^{8F}$ 、 $-(C(R^{4F})_2)_{pF}N(R^{6F})_2$ 、CN、 NO_2 、 $-(C(R^{4F})_2)_{pF}C(R^{7F})_3$ 、 $-COOR^{9F}$ 、 $-CON(R^{6F})_2$ 、あるいは $-(C(R^{4F})_2)_{pF}SS(O)_{nF}R^{10F}$ を表わし、

各 R^{4F} はH、F、 CF_3 、低級アルキルを表わすか、あるいは

20 2つの R^{4F} が一緒になって、O、S (O) $_{nF}$ およびN (O) $_{mF}$ から選ばれる1個のヘテロ原子を有していてもよい6員までの環を表わし、

各 R^{5F} は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CF_3 、低級アルキル- HET^F 、低級アルケニル- HET^F 、 $-(C(R^{18F})_2)_{pF}Ph(R^{11F})_{0-2}$ を表わし、

25 各 R^{6F} は独立してH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CF_3 、フェニル、ベンジルを表わすか、Nに結合する2つの R^{6F} が一緒になっ

- てO、S (O)_{nF}およびN (O)_{mF}から選ばれる追加のヘテロ原子を有していてもよい6員までの環を表わし、
- 各R^{7F}は独立してH、F、CF₃、低級アルキルを表わすか、2つのR^{7F}が一緒になって、O、S (O)_{nF}およびN (O)_{mF}から選ばれるヘテロ原子を
- 5 0～2個含んでいる、3～6員の芳香族または脂肪族環を表わし、
- 各R^{8F}はHまたはR^{5F}を表わし、
- 各R^{9F}は独立してH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、フェニル、またはベンジルを表わし、
- 各R^{10F}は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、CF₃、
- 10 Ph (R^{11F})₀₋₃、CH₂Ph (R^{11F})₀₋₃またはN (R^{6F})₂を表わし、
- 各R^{11F}は独立して低級アルキル、SR^{20F}、OR^{20F}、N (R^{6F})₂、-COOR^{12F}、-CON (R^{6F})₂、-COR^{12F}、CN、CF₃、NO₂またはハロゲン原子を表わし、
- 各R^{12F}は独立してH、低級アルキルまたはベンジルを表わし、
- 15 各R^{13F}は独立してH、ハロゲン原子、低級アルキル、O-低級アルケニル、S-低級アルキル、N (R^{6F})₂、COOR^{12F}、CN、CF₃またはNO₂を表わし、
- R^{14F}およびR^{15F}は独立して低級アルキル、ハロゲン原子、CF₃、OR^{16F}、S (O)_{nF}R^{16F}またはC (R^{16F})₂OR^{17F}を表わし、
- 20 各R^{16F}は独立してH、低級アルキル、低級アルケニル、フェニル、ベンジルまたはCF₃を表わし、
- 各R^{17F}は独立してH、低級アルキルまたはベンジルを表わし、
- 各R^{18F}は独立してH、Fまたは低級アルキルを表わすか、2つのR^{18F}が一緒になってO、S (O)_{nF}およびNから選ばれる1個のヘテロ原子を含んで
- 25 いてもよい、3～6員環を表わし、
- 各R^{19F}は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、CF₃、

HET (R^{aF})₄₋₉、低級アルキル-HET (R^{aF})₄₋₉、低級アルケニル-HET (R^{aF})₄₋₉を表わし、

各R^{20F}は独立してH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、C F₃またはPh (R^{13F})₂を表わし、

5 各R^{aF}は独立して以下のものから選ばれる基を表わす：

H、OH、ハロゲン原子、CN、NO₂、アミノ、C 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシ、C 2～6アルケニルオキシ、C 2～6アルキニルオキシ、C 1～6アルキルアミノ、ジ (C 1～6アルキル) アミノ、C F₃、C (O) C 1～6アルキル、C (O) C 2～6アルケニル、C (O) C 2～6アルキニル、COOH、COO (C 1～6) アルキル、COO (C 2～6) アルケニルおよびCOO (C 2～6) アルキニル；

基中、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノやジアルキルアミノ中のアルキルは以下に示す基 1～3 個で置換されていても構わない；

15 OH、ハロゲン原子、アリール、C 1～6アルコキシ、C 2～6アルケニルオキシ、C 2～6アルキニルオキシ、C F₃、CO (C 1～6) アルキル、CO (C 2～6) アルケニル、CO (C 2～6) アルキニル、COOH、COO (C 1～6) アルキル、COO (C 2～6) アルケニル、COO (C 2～6) アルキニル、NH₂、NH (C 1～6) アルキルおよびN (C 1～6アルキル)₂。) で示される化合物またはそれらの非毒性塩

(7) WO 00/20371 号明細書に記載の、一般式 (G)



(式中、Ar^{1G}はアリールまたはヘテロアリールを表わし、R^{1G}またはR^{3G}で置換されていてもよく、

25 R^{1G}はY^G_{mG}-R^{2G}、Y^G_{mG}-Ar^{3G}、ハロゲン原子、N (R^{5G})₂、CN、

NO_2 、 $\text{C}(\text{R}^{6\text{G}})_3$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{5\text{G}})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_{n\text{G}}\text{R}^{7\text{G}}$ 、またはOHを表わし、

- Y^{G} は $\text{R}^{2\text{G}}$ または $\text{Ar}^{3\text{G}}$ と $\text{Ar}^{1\text{G}}$ 間との0～4個の炭素原子とO、NおよびSから選ばれる多くて1個のヘテロ原子を含んでいる連結鎖を表わし、その
- 5 連結鎖はCO、 $\text{S}(\text{O})_{n\text{G}}$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ あるいはアセチレンを含んでいても良く、さらに $\text{R}^{2\text{G}}$ で置換されていてもよく、

m^{G} は0または1を表わし、

n^{G} は0、1または2を表わし、

- $\text{R}^{2\text{G}}$ はH、F、 CHF_2 、 CF_3 、低級アルキルまたはヒドロキシ(C1～6)
- 10) アルキルを表わすか、2つの $\text{R}^{2\text{G}}$ が一緒になって6員までの炭素環を表わし、それはO、NおよびSから選ばれる多くて1個のヘテロ原子を含んでいても良く、

$\text{Ar}^{3\text{G}}$ は $\text{R}^{3\text{G}}$ で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

- 15 $\text{R}^{3\text{G}}$ は $\text{R}^{4\text{G}}$ 、ハロゲン原子、ハロ(C1～6)アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{5\text{G}})_2$ 、CN、 NO_2 、 $\text{C}(\text{R}^{6\text{G}})_3$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{5\text{G}})_2$ 、 $\text{OR}^{4\text{G}}$ 、 $\text{SR}^{4\text{G}}$ または $\text{S}(\text{O})_{n\text{G}}\text{R}^{7\text{G}}$ を表わし、

$\text{R}^{4\text{G}}$ はH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CHF_2 または CF_3 を表わし、

- 20 $\text{R}^{5\text{G}}$ は $\text{R}^{4\text{G}}$ 、フェニルまたはベンジルを表わすか、2つの $\text{R}^{5\text{G}}$ が一緒になって、炭素原子およびO、N、およびSから選ばれる2つまでのヘテロ原子を含有する6員までの環を表わし、

$\text{R}^{6\text{G}}$ はH、F、 CF_3 または低級アルキルを表わすか、2つの $\text{R}^{6\text{G}}$ が一緒になって炭素原子およびO、NおよびSから選ばれる0～2個のヘテロ原子を

- 25 含有する6員までの環を表わし、

$\text{R}^{7\text{G}}$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CHF_2 、 CF_3 、

- $N(R^{5G})_2$ 、 $Ph(R^{8G})_2$ または $CH_2Ph(R^{8G})_2$ を表わし、
 R^{8G} は R^{4G} 、 OR^{4G} 、 SR^{4G} またはハロゲン原子を表わし、
 W^G はO、NおよびSから選ばれるヘテロ原子0～2個を含有する3～6員の
 連結鎖を表わし、その連結鎖はCO、 $S(O)_{mG}$ 、 $C=C$ 、アセチレンを含
 5 んでいても良く、さらに R^{9G} で置換されていてもよく、
 R^{9G} は R^{2G} 、低級アルケニル、低級アルキニル、 OR^{4G} または SR^{4G} を表わ
 し、
 Ar^{2G} は R^{3G} で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表
 わし、
 10 R^{10G} は R^{4G} 、ハロゲン原子、 $N(R^{5G})_2$ 、CN、 NO_2 、 $C(R^{6G})_3$ 、
 OR^{4G} 、 SR^{4G} または $S(O)_{nG}R^{7G}$ を表わし、
 X^G は W^G に対して Ar^{2G} にオルト位で置換する連結鎖であり、0～4個の炭
 素原子とO、NおよびSから選ばれる多くとも1個のヘテロ原子を含有し、
 CO、 $S(O)_{nG}$ 、 $C=C$ またはアセチレンを含有していても良く、さらに
 15 R^{11G} で置換されていてもよく、
 R^{11G} は R^{9G} と同じ意味を表わし、
 Q^G はCOOH、テトラゾール、 SO_3H 、ヒドロキサム酸、 $CONHSO_2$
 R^{12G} 、および SO_2NHCOR^{12G} から選ばれる基を表わし、
 R^{12G} は CF_3 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルおよび Z^G
 20 Ar^{4G} から選ばれる基を表わし、
 Z^G は R^{13G} で置換されていてもよいC0～4の連結鎖であり、
 R^{13G} は R^{9G} と同じ意味を表わし、
 Ar^{4G} は R^{14G} で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表
 わし、
 25 R^{14G} は R^{10G} または $NHCOMe$ を表わす。) 示される化合物またはそれら
 の非毒性塩。

その他、

(8) US 4 1 3 2 8 4 7 号明細書に記載された 2, 3, 6-置換-4-ピロン誘導体、

5 (9) EP 1 6 0 4 0 8 号明細書に記載された N-アルケニル-3-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシアミド誘導体、

(10) EP 1 9 3 8 2 2 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピンカルボン酸ヒドラジド誘導体、

(11) EP 2 1 8 0 7 7 号明細書に記載された 8-クロロジベンゾオキサゼピン-10-カルボン酸ヒドラジド誘導体、

10 (12) US 4 7 7 5 6 8 0 号明細書に記載されたシクロヘプト [b] インドルアルカン酸誘導体、

(13) EP 3 0 0 6 7 6 号明細書に記載された 9-ベンジルジフルオロテトラヒドロカルバゾリル酢酸誘導体、

(14) EP 4 8 0 6 4 1 号明細書に記載された三環式ヘテロ環誘導体、

15 (15) EP 5 1 2 3 9 9 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、

(16) EP 5 1 2 4 0 0 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、

(17) EP 5 3 4 6 6 7 号明細書に記載された三環式ヘテロ環誘導体、

20 (18) WO 9 3 / 0 7 1 3 2 号明細書に記載された 10-アシルジベンゾオキサゼピン、チアゼピンまたはジアゼピン誘導体、

(19) EP 5 3 9 9 7 7 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、

25 (20) WO 9 3 / 1 3 0 8 2 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピンまたはジベンゾチアゼピン誘導体、

(21) US 5 2 8 1 5 9 0 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピンカ

ルボン酸誘導体、

(22) US 5 3 0 4 6 4 号明細書に記載されたN-カルバジルジベンゾオキサゼピン誘導体、

5 (23) US 5 3 2 4 7 2 2 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、

(24) US 5 3 5 4 7 4 6 号明細書に記載されたジベンズチアまたはオキサゼピニル-3-シクロブテン-1, 2-ジオン誘導体、

(25) US 5 3 5 4 7 4 7 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピンまたはジベンズチアゼピン誘導体、

10 (26) US 5 4 2 0 2 7 0 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピンまたはジベンズチアゼピン誘導体、

(27) US 5 4 4 1 9 5 0 号明細書に記載されたアゼピン誘導体、

(28) EP 6 9 4 5 4 6 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピン誘導体、

15 (29) WO 9 6 / 0 3 3 8 0 号明細書に記載されたオルトアリアルメトキシアリアルメチルアミノ芳香酸誘導体、

(30) US 5 5 0 4 0 7 7 号明細書に記載されたジベンゾオキサゼピンまたはジベンズチアゼピン誘導体、

(31) WO 9 6 / 1 1 9 0 2 号明細書に記載された芳香族誘導体、

20 (32) EP 7 5 2 4 2 1 号明細書に記載されたオルト置換芳香族化合物、および

(33) WO 9 7 / 0 0 8 6 4 号明細書に記載された芳香族誘導体がEP 1 アンタゴニストとして用いられる。

25 上記の(1)～(33)に示される化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。塩は薬学的に許容される、水溶性のものが好ましい。

適当な塩として、アルカリ金属(カリウム、ナトリウムなど)の塩、アル

カリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウムなど）、薬学的に許容される有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミンなど）の塩が挙げられる。

酸付加塩は薬学的に許容される、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

さらに、本発明化合物またはその塩は、公知の方法により水和物に変換することができる。

本発明に用いられる具体的な化合物としては、WO 98/27053号、EP 878465号、WO 92/19617号、WO 96/06822号、WO 97/00863号、WO 99/47497号、WO 00/20371号、US 4132847号、EP 160408号、EP 193822号、EP 218077号、US 4775680号、EP 300676号、EP 480641号、EP 512399号、EP 512400号、EP 534667号、WO 93/07132号、EP 539977号、WO 93/13082号、US 5281590号、US 530464号、US 5324722号、US 5354746号、US 5354747号、US 5420270号、US 5441950号、EP 694546号、WO 96/03380号、US 5504077号、WO 96/11902号、EP 752421号およびW

○ 9 7 / 0 0 8 6 4 号明細書に記載された具体的な化合物、例えば実施例に記載の化合物等が挙げられる。

好ましくは、上記明細書中に記載された化合物中、E P₁受容体に結合し、拮抗作用を示す化合物であり、より好ましくは特異的にE P₁受容体に結合し

5 拮抗作用を示す化合物である。

更に好ましくは、6-[(2S, 3S)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニルスルフォニルアミノメチル)ビスクロ[2.2.2]-オクタン-2-イル]-5Z-ヘキセン酸(E P 8 7 8 4 6 5 号明細書・実施例 2 C に記載されている化合物)、8-クロロジベンゾ[b, f][1.4]オキサ
10 ゼピン-10(11H)-カルボン酸・2-[1-オキソ-3-(4-ピリジニル)プロピル]ヒドラジド・モノ塩酸塩(WO 9 2 / 1 9 6 1 7 号明細書・実施例 4 4 に記載されている化合物)およびN-(3, 5-ジメチルイソオキサゾル-4-イルスルホニル)-6-[N-(5-クロロ-2-(イソブチルオキシ)ベンジル)-N-エチルアミノ]ピリダジン-3-カルボ
15 キサミド(WO 9 7 / 0 0 8 6 3 号明細書・例 8 の最上段に記載されている化合物)である。

上記の(1)～(33)に示される化合物は、それぞれ対応する国際公開、米国特許または欧州公開明細書に記載された方法により製造することができる。

20

発明を実施するための最良の形態

E P₁受容体拮抗作用を有する化合物の頻尿に対する有効性は、以下の実験によって証明されたが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明に係る化合物は、特定の化学構造の物質に限定されることはなく、E P₁受容
25 体拮抗作用を有する化合物はいずれも本発明の範囲に包含されるものである。
。

実施例 1：サルプロストン惹起による病態頻尿に対する EP_1 拮抗剤の作用

(i) サルプロストン誘発のラット排尿量・回数増加の抑制実験

CD (SD) IGS 系雄性ラットを用いて、排尿量測定装置 (株ニューロサイエンス) を使用することにより、排尿回数および排尿量を測定した。

- 5 本発明化合物 (4 mL / kg) を経口投与し、30 分後にサルプロストン (200 μ g / 4 mL / kg) を皮下投与した。排尿回数および排尿量は、サルプロストン投与後から投与 3 時間後まで測定した。各化合物の排尿回数の抑制率 (%) は、次式により求めた。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{(\text{媒体投与群} - \text{シャム(sham)群}) - (\text{本発明化合物投与群} - \text{シャム(sham)群})}{(\text{媒体投与群} - \text{シャム(sham)群})} \times 100$$

- 10 ラット・サルプロストン惹起頻尿モデルにおける各化合物の排尿回数の抑制率を表 1 に示す。

(ii) 酢酸誘発のラット頻尿量・回数増加の抑制実験

- 15 ペントバルビタール麻酔下 (50 mg / kg、i.p.) で、ラットの腹部を正中切開し、膀胱を露出した。眼内注射用針 (30 G \times 3 / 4) を装着したシリンジを用いて、膀胱内に溜まっている尿を取り除いた。次に、眼内注射用針 (30 G \times 3 / 4) を装着したシリンジを用いて、0.5 mL の 1 % 酢酸溶液を膀胱内へ注入し、創を閉じた。

動物の排尿の測定は、代謝ケージに動物を入れ、排尿測定装置 (株ニューロサイエンス) を用いて経時的に排尿を記録した。

- 20 ラットの膀胱に酢酸を注入すると、持続的に排尿回数が増加し、1 回あたりの排尿量が減少する頻尿状態が惹起される。この刺激膀胱モデルを用いて、各被験薬を評価した。

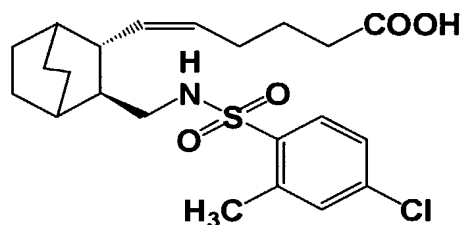
- 25 被験薬の評価は、酢酸を膀胱に注入した 2 日後に被験薬を投与し、その後 6 時間に増加した排尿回数の抑制率で比較した。各化合物の排尿回数の抑制率 (%) は、次式により求めた。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{(\text{媒体投与群} - \text{シャム(sham)群}) - (\text{本発明化合物投与群} - \text{シャム(sham)群})}{(\text{媒体投与群} - \text{シャム(sham)群})} \times 100$$

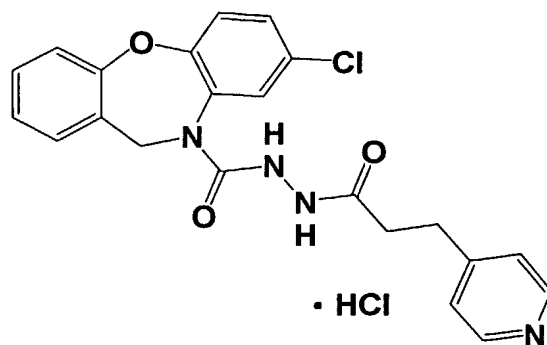
ラット酢酸惹起頻尿モデルにおける各薬物の排尿回数の抑制率を表 1 に示す。

なお被験薬には、

- 5 (1) 6-[(2S, 3S)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニルスルフォニルアミノメチル)ビスクロ[2.2.2]-オクタン-2-イル]-5Z-ヘキセン酸 (EP 878465 号明細書・実施例 2C に記載されている化合物)

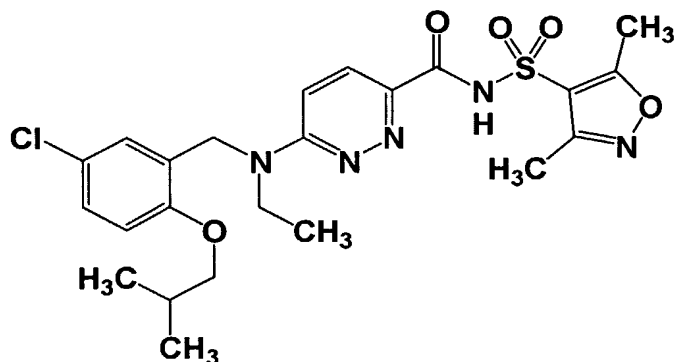


- 10 (2) 8-クロロジベンゾ[b, f][1,4]オキサゼピン-10(11H)-カルボン酸・2-[1-オキソ-3-(4-ピリジニル)プロピル]ヒドラジド・モノ塩酸塩 (WO 92/19617 号明細書・実施例 44 に記載されている化合物)



- 15 (3) N-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルスルホニル)-6-[N-(5-クロロ-2-(イソブチルオキシ)ベンジル)-N-エチル

アミノ] ピリダジン-3-カルボキサミド (WO 97/00863号明細書
・例8の最上段に記載されている化合物)



を用いた。

- 5 表1：意識下ラットにおけるサルプロストン惹起頻尿モデルおよび意識下ラット酢酸惹起頻尿モデルにおける排尿回数の抑制率

表 1

化合物	用量 (mg/kg)	投与経路	サルプロストン惹起頻尿モデル	酢酸惹起頻尿モデル
			排尿回数の抑制率 (%)	
(1)	10	経口	58.0±12.0*	44.3±12.4*
(2)	10	皮下	38.2±4.6*	-
(3)	3	皮下	49.2±2.8*	-

- 10 (3) EP₁、EP₂、EP₃、EP₄アゴニストを用いることによる検討

EP₁アゴニストによってのみ、PGE₂と同様の作用を認めた。これらの結果から、PGE₂はEP₁受容体を介して、副交感神経節前ニューロンの興奮性を促進させ、長期的興奮の発生に関与することが示唆された。

- 15 脊髄では痛み刺激等でPGE₂産生が亢進されることが知られており、頻尿状態でも脊髄のPGE₂産生が亢進している可能性が想像される。何らかの原因で産生されたPGE₂によってPGNの興奮性が亢進し、膀胱収縮が高まり、膀胱か活動状態が引き起こされる可能性が考えられる。

[考察]

上記の実験結果によってE P₁受容体拮抗活性を有する化合物は、頻尿惹起モデルにおいて、有意に排尿回数の抑制作用を示すことが明らかとなった。

従って、他のE P₁受容体拮抗活性を有する化合物も同様に頻尿を抑制する作用を有すると考えられる。

5

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認されている。

10 産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

E P₁受容体拮抗活性を有する化合物は、頻尿（神経因性膀胱、神経性膀胱、刺激膀胱、不安定膀胱、前立腺肥大に伴う頻尿など）、尿失禁、下部尿路症の治療および／または予防に有効である。

15 一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤と

20 して投与してもよい。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）

25 一般式（I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物を後に投与してもよい。そ

れぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 5 例えば、一般式（I）で示される化合物の頻尿および尿失禁に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗コリン薬、三環系抗うつ薬、 α_1 アゴニスト、 α_1 アンタゴニスト、GABAアゴニスト、抗利尿薬、抗男性ホルモン、黄体ホルモン、NK₁アンタゴニスト、 β_3 アゴニスト、P2Xアンタゴニスト、カリウムチャネル
10 オープナー、LPA、EP₃アンタゴニスト、カプサイシン（レシニフェラトキシシン）、5 α -レダクターゼ阻害剤、ムスカリン（M1、M3）アンタゴニストなどが挙げられる。5-HT再取込み阻害剤、5-HT_{1A}アンタゴニスト、AChアンタゴニスト、Caチャネルアンタゴニスト、H1ブロッカー、Kチャネル調節剤、ムスカリン（M1）アゴニスト、ムスカリン（M
15 1、M3）アンタゴニスト、NE再取込み阻害剤、ニューロキニン（NK1、NK2、NK3）拮抗剤、 μ アゴニスト、 σ アゴニスト、カスパーゼ阻害剤、バソプレシンV2アゴニスト、 β_3 アゴニスト、ドパミン再取込み阻害剤、などが挙げられる。

- 20 α_1 アンタゴニストとしては、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラピジル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシン、インドラミン、ナフトピジル、塩酸アルフゾシン、AIO-8507Lなどが挙げられる。

- 抗コリン剤としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、K-
25 112166-04、KRP-197、ダリフェナシン、YM-905などが挙げられる。

5 α -リダクターゼ阻害剤としては、例えば、フィナステリド、GI-998745

などが挙げられる。

抗アンドロゲン薬としては、例えば、オキシンドロン、酢酸オサテロン、ビカルタミドなどが挙げられる。

ムスカリン拮抗剤としては、例えば、YM905、KRP197、ONO-8025 などが
5 挙げられる。

5-H T再取込み阻害剤としては、塩酸デュロキセチンなどが挙げられる。

5-H T_{1A}アンタゴニストとしては、REC-15-3079 などが挙げられる。

A C hアンタゴニストとしては、オキシブチニンなどが挙げられる。

C aチャネルアンタゴニストとしては、塩酸テルフラボキセート、FK-584
10 などが挙げられる。

H 1ブロッカーとしては、テカステミゾール、塩酸レボカバスチン、アステミゾール、ノルアステミゾール、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、などが挙げられる。

K チャネル調節剤としては、NS-4591、ABT-598、AZD-0947、NS-8、YM-
15 934、ZD-6169、WAY-151616、A-278637 などが挙げられる。

ムスカリン (M 1) アゴニストとしては、マレイン酸アルバメリン、フェソテロジンなどが挙げられる。

ムスカリン (M 1, M 3) アンタゴニストとしては、KRP-197、ONO-8025、
バミカミド、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、J-104135、コハク酸ソ
20 リフェナシン、ダリフェナシン、YM-35636、UFA-0272 などが挙げられる。

NE 再取込み阻害剤としては、S-ジデスメチルシブトラミンなどが挙げられる。

ニューロキニン (NK 1、NK 2、NK 3) 拮抗剤としては、TAK-637、SSR-240600、AZD-5106、タルネタントなどが挙げられる。

25 バソプレシン V 2 アゴニストとしては、OPC-51803、WAY-141608、FE-106483、VNA-932 などが挙げられる。

α 1 アゴニストとしては SL-251039、塩酸ミドドリン、ABT-866 などが挙げられる。

β 3 アゴニストとしては、KUC-7483 などが挙げられる。

- 5 ドパミン再取込み阻害剤としては、S-ジデスメチルシブトラミンなどが挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の 2 種以上を組み合わせて投与してもよい。

- また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、
10 現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明で用いる一般式 (I) で示される化合物、そのエステルまたはそれらの非毒性塩、またはそれらと他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1 回につき 1 m g から 1000 m g の範囲で
15 1 日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1 回につき 1 m g から 100 m g の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または 1 日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- 20 もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 一般式 (I) で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための
25 固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、
- 5 少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸の
- 10 ような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのよう
- 15 な吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。
- 20

- 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と
- 25 等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造

方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤として、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[製剤例]

以下の成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

6-[(2S, 3S)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニルスルフォニルアミノメチル)ビスクロ[2.2.2]-オクタン-2-イル]-5Z-ヘキセン酸	5.0 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	0.2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.1 g

微結晶セルロース

..... 4. 7 g

請 求 の 範 囲

1. プロスタグランジンE₂受容体であるEP₁受容体に対して拮抗作用を有する化合物からなる、頻尿の治療および／または予防剤。

5

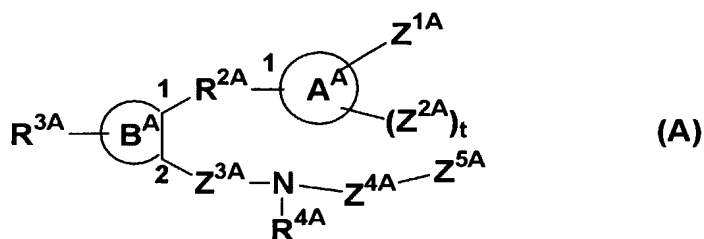
2. EP₁受容体に対して拮抗作用を有する化合物が、

- (1) WO 98 / 2 7 0 5 3 号明細書に記載の化合物、
- (2) EP 8 7 8 4 6 5 号明細書に記載の化合物、
- (3) WO 9 2 / 1 9 6 1 7 号明細書に記載の化合物、
- 10 (4) WO 9 6 / 0 6 8 2 2 号明細書に記載の化合物、
- (5) WO 9 7 / 0 0 8 6 3 号明細書に記載の化合物、
- (6) WO 9 9 / 4 7 4 9 7 号明細書に記載の化合物、
- (7) WO 0 0 / 2 0 3 7 1 号明細書に記載の化合物、
- (8) US 4 1 3 2 8 4 7 号明細書に記載の化合物、
- 15 (9) EP 1 6 0 4 0 8 号明細書に記載の化合物、
- (10) EP 1 9 3 8 2 2 号明細書に記載の化合物、
- (11) EP 2 1 8 0 7 7 号明細書に記載の化合物、
- (12) US 4 7 7 5 6 8 0 号明細書に記載の化合物、
- (13) EP 3 0 0 6 7 6 号明細書に記載の化合物、
- 20 (14) EP 4 8 0 6 4 1 号明細書に記載の化合物、
- (15) EP 5 1 2 3 9 9 号明細書に記載の化合物、
- (16) EP 5 1 2 4 0 0 号明細書に記載の化合物、
- (17) EP 5 3 4 6 6 7 号明細書に記載の化合物、
- (18) WO 9 3 / 0 7 1 3 2 号明細書に記載の化合物、
- 25 (19) EP 5 3 9 9 7 7 号明細書に記載の化合物、
- (20) WO 9 3 / 1 3 0 8 2 号明細書に記載の化合物、

- (21) US 5 281 590号明細書に記載の化合物、
 (22) US 5 304 64号明細書に記載の化合物、
 (23) US 5 324 722号明細書に記載の化合物、
 (24) US 5 354 746号明細書に記載の化合物、
 5 (25) US 5 354 747号明細書に記載の化合物、
 (26) US 5 420 270号明細書に記載の化合物、
 (27) US 5 441 950号明細書に記載の化合物、
 (28) EP 6 94 546号明細書に記載の化合物、
 (29) WO 96/03380号明細書に記載の化合物、
 10 (30) US 5 504 077号明細書に記載の化合物、
 (31) WO 96/11902号明細書に記載の化合物、
 (32) EP 7 524 21号明細書に記載の化合物および
 (33) WO 97/00864号明細書に記載の化合物
 から選ばれる請求項1記載の頻尿の治療および／または予防剤。

15

3. WO 98/27053号に記載の、一般式 (A)



- (式中、 $\textcircled{\text{A}^{\text{A}}}$ および $\textcircled{\text{B}^{\text{A}}}$ は、それぞれ独立して、C 5 ~ 15 の炭素環、
 または 1 個または 2 個の酸素、硫黄または窒素原子を有する 5 ~ 7 員の複素
 20 環を表わし、
 Z^{1A} は、
 $-\text{COR}^{\text{1A}}$ 、

—C¹～4アルキレン—COR^{1A}、

—CH=CH—COR^{1A}、

—C≡C—COR^{1A}、

—O—C¹～3アルキレン—COR^{1A}

- 5 (各式中、R^{1A}は、水酸基、C¹～4アルコキシまたは式NR^{6A}R^{7A}（式中、R^{6A}およびR^{7A}は独立して水素原子またはC¹～4アルキルを表わす。）で示される基を表わす。）で示される基、または—C¹～5アルキレン—OHを表わし、

- 10 Z^{2A}は、水素原子、C¹～4アルキル、C¹～4アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基または式COR^{1A}（式中、R^{1A}は、前記と同じ意味を表わす。）で示される基を表わし、

Z^{3A}は、単結合またはC¹～4アルキレンを表わし、

Z^{4A}は、SO₂またはCOを表わし、

Z^{5A}は、

- 15 (1)C¹～8アルキル、C²～8アルケニル、C²～8アルキニル、
(2)フェニル、C³～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、
(3)フェニルまたはC³～7シクロアルキルで置換されたC¹～4アルキル、
C²～4アルケニルまたはC²～4アルキニル

- 20 (上記(2)および(3)中のフェニル、C³～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は、1～5個のR^{5A}基（複数のR^{5A}は独立して水素原子、C¹～6アルキル、C¹～6アルコキシ、C¹～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、

R^{2A}は、

- CONR^{8A}、
 NR^{8A}CO、
 CONR^{8A}—C 1～4 アルキレン、
 C 1～4 アルキレン—CONR^{8A}、
 5 NR^{8A}CO—C 1～4 アルキレン、
 C 1～4 アルキレン—NR^{8A}CO、
 C 1～3 アルキレン—CONR^{8A}—C 1～3 アルキレン、
 C 1～3 アルキレン—NR^{8A}CO—C 1～3 アルキレン
 (各式中、R^{8A}は、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。)、
 10 O、S、NZ^{6A}
 (式中、Z^{6A}は、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。)、
 Z^{7A}—C 1～4 アルキレン、
 C 1～4 アルキレン—Z^{7A}、
 C 1～3 アルキレン—Z^{7A}—C 1～3 アルキレン
 15 (式中、Z^{7A}は、O、SまたはNZ^{6A} (式中Z^{6A}は前記と同じ意味を表わす。))
 を表わす。) で示される基、
 CO、
 CO—C 1～4 アルキレン、
 C 1～4 アルキレン—CO、
 20 C 1～3 アルキレン—CO—C 1～3 アルキレン、
 C 2～4 アルキレン、
 C 2～4 アルケニレン、または
 C 2～4 アルキニレンを表わし、
 R^{3A}は、水素原子、C 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 アル
 25 キルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、
 水酸基またはヒドロキシメチルを表わし、

R^{4A} は、

(1)水素原子、

(2) $C1 \sim 8$ アルキル、 $C2 \sim 8$ アルケニル、 $C2 \sim 8$ アルキニル、

(3)1個または2個の $COOZ^{8A}$ 、 $CONZ^{9A}Z^{10A}$ 、 OZ^{8A} 基（各基中、 Z^{8A} 、 Z^{9A} 、 Z^{10A} は独立して、水素原子または $C1 \sim 4$ アルキルを表わす。）、
 $C1 \sim 4$ アルコキシ- $C1 \sim 4$ アルコキシからなる群から選ばれる基によつて置換された $C1 \sim 6$ アルキル、

(4) $C3 \sim 7$ シクロアルキル、

(5)フェニルまたは $C3 \sim 7$ シクロアルキルで置換された $C1 \sim 4$ アルキル、

$C2 \sim 4$ アルケニルまたは $C2 \sim 4$ アルキニル

（上記(4)および(5)中のフェニル、 $C3 \sim 7$ シクロアルキルは、1～5個の R^{5A} 基（ R^{5A} は前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、 n^A および t^A はそれぞれ独立して、1～4の整数を表わす。

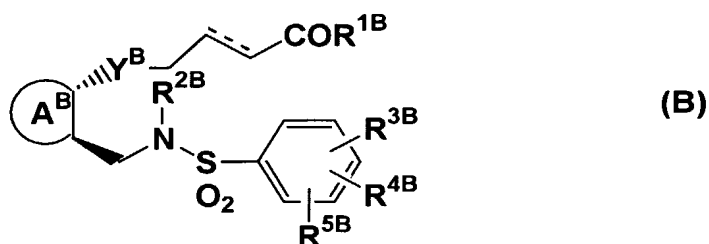
ただし、(1) R^{2A} および Z^{3A} は、それぞれ $\textcircled{B^A}$ の1位および2位しか結合

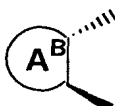
せず、

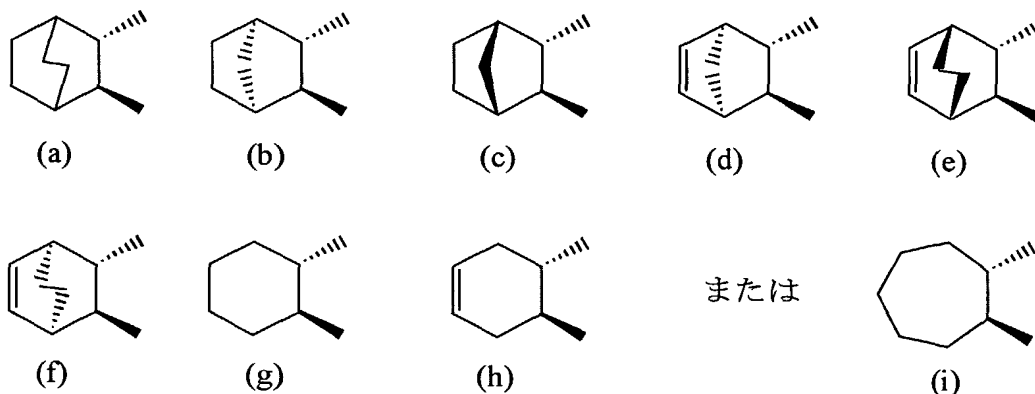
(2) $\textcircled{A^A}$ がベンゼン環を表わし、かつ $(Z^{2A})_t^A$ が COR^{1A} を表わさない時、 Z^{1A} はベンゼン環の3または4位しか結合しないものとする。）で示されるスルホンアミドまたはカルボアミド誘導体またはその非毒性塩である請求の範囲 第1項記載の頻尿の治療および／または予防剤。


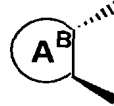
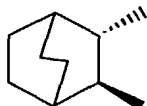
20


4. EP 8 7 8 4 6 5 号に記載の、一般式 (B)

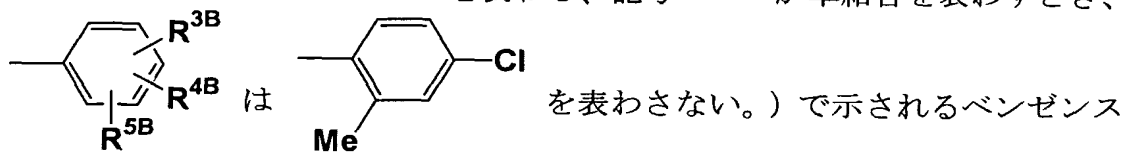


(式中、 は、式



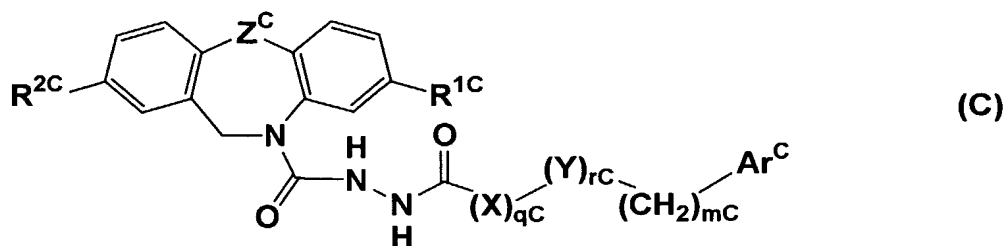
- 5 示される基を表わし、 R^{1B} はヒドロキシ、C 1～4のアルコキシ基または一般式 $NR^{6B}R^{7B}$ （式中、 R^{6B} および R^{7B} は各々独立して、水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、 R^{2B} は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わし、 R^{3B} および R^{4B} はC 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{5B} は水素原子、C 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 Y^B はシスービニレンまたはトランスービニレンを表わし、記号  は、単結合または二重結合を表わす。ただし、 が式  を表わし、
- 10

R^{1B} がヒドロキシまたはC 1～4アルコキシ基を表わし、 R^{2B} が水素原子を表わし、 Y^B がシスービニレンを表わし、記号  が単結合を表わすとき、



- ルフォンアミド化合物、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物
- 15 である請求の範囲 第 1 項記載の頻尿の治療および／または予防剤。

5. WO 92/19617号に記載の、一般式 (C)

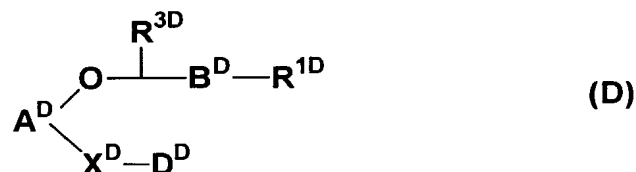


- (式中、 R^{1C} は、水素原子、ハロゲンまたは $-CF_3$ であり；
 R^{2C} は、水素原子、ハロゲン、 $-OH$ または $-OCH_3$ であり；
 Z^C は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；
5 X^C は、 $-CH=CH-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-(CH_2)_{nC}-$ または
 $-(CH_2)_{pC}-CH=CH-$ であり；
 Y^C は、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^{3C}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-O-$ であり；
 q^C は；0または1であり；
10 r^C は、0または1であり（但し、
(1) X^C が $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_{nC}-$ または $-(CH_2)_{pC}-CH=CH-$ であり、 q^C が1であり、そして Ar^C がイミダゾールまたはフェニルである、
(2) X が $-(CH_2)_{nC}-$ であり、 q^C が1であり、 n^C が1であり、そして A
15 r^C がハロゲン、メチルまたはアルコキシで置換されエチルフェニルである、
または
(3) q^C が1であり、 m^C が1, 2, 3, 4, 5または6であり、そして $A r^C$
がイミダゾールイルまたはフェニルである場合には r^C は0ではない)；
 m^C は、0～6であり（但し、 x^C が $-(CH_2)_{nC}-$ であり、 q^C が1であ
20 り、 Y^C が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、そして
 $A r^C$ がフェニルである場合には m^C は0ではない)；
 n^C は、1～6の整数であり；
 p^C は、1～6の整数であり；

R^{3C} は、水素原子または t -ブチルオキシカルボニルであり、そして
 A^{rC} は、アリール、アルキル-置換アリールまたはアリール-置換アリール
 である)で示される化合物である請求の範囲 第1項記載の頻尿の治療および
 /または予防剤。

5

6. WO 96 / 0 6 8 2 2 号に記載の、一般式 (D)



(式中、 A^D は、置換されていてもよい、8～10員の二環式ヘテロアリール、5もしくは6員ヘテロアリール、ナフチルまたはフェニルであり、但し結合基- $OCH(R^{3D})$ -および- X^D -は環炭素原子上で相互に1, 2関係に位置づけられており、

B^D は、置換されていてもよい5もしくは6員ヘテロアリール環系または置換されていてもよいフェニルであり、

D^D は、置換されていてもよい、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピロリル、チエニル、フリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはフェニルであり、

X^D は、式- $(CHR^{4D})_{nD}$ -または- $(CHR^{4D})_{pD}CR^{4D}=CR^{4D}(CHR^{4D})_{qD}$ -であり、該式中、 n^D は1～3であり、かつ p^D および q^D は共に0であるか、または p^D および q^D のいずれか一方が1であり、かつ他方が0であり、

R^{1D} は、環 B^D 上で、6員環中では結合基- $OCH(R^{3D})$ -と1, 3または1, 4関係に、5員環中では結合基- $OCH(R^{3D})$ -と、1, 3関係に位置づけられており、かつ、カルボキシ、カルボキシ-C1～C3-アルキ

- ル、テトラゾリル、テトラゾリル-C 1～C 3-アルキル、テトロン酸、ヒドロキサム酸、スルホン酸であるか、または R^{1D} は、式-CONR^{aD}R^{a1D}であり、該式中、R^{aD}は水素原子またはC 1～C 6-アルキルであり、R^{a1}は水素原子または置換されていてもよい、C 1～C 6アルキル、C 2～C 6
- 5 アルケニル、C 2～C 6アルキニル、C 3～C 7シクロアルキル、C 3～C 7シクロアルキル-C 1～6アルキル、C 3～C 7シクロアルキル-C 2～C 6アルケニル、C 3～C 7シクロアルキル-C 2～C 6アルキニル、C 5～C 7-シクロアルケニル、C 3～C 7-シクロアルケニル-C 1～C 6-アルキル、C 5～C 7-シクロアルケニル-C 2～C 6-アルケニル、C 5
- 10 ～C 7-シクロアルケニル-C 2～C 6-アルキニル、5もしくは6員の飽和もしくは部分的飽和複素環により置換されたC 1～C 3-アルキル、5もしくは6員飽和もしくは部分的飽和複素環または5もしくは6員ヘテロアリアルであるか、または式中、R^{aD}およびR^{a1D}は、それらが結合されているアミド窒素 (NR^{aD}R^{a1D}) と共にアミノ酸残基もしくはそのエステルを形
- 15 成するか、または R^{1D} は、式-CONHSO₂R^{bD}であり、式中、R^{bD}は、置換されていてもよい、C 1～C 6アルキル、C 2～C 6アルケニル、C 2～C 6アルキニル、C 3～C 7シクロアルキル-C 1～C 6アルキル、C 3～C 7シクロアルキル-C 2～C 6アルケニル、C 3～C 7シクロアルキル-C 2～C 6アルキニル、C 3～C 7シクロアルケニル-C 1～C 6アルキ
- 20 ル、C 3～C 7シクロアルケニル-C 2～C 6アルケニル、C 3～C 7シクロアルケニル-C 2～C 6アルキニル、5もしくは6員ヘテロアリアル、5もしくは6員ヘテロアリール-C 1～6アルキル、フェニル、フェニル-C 1～6アルキル、5もしくは6員飽和もしくは部分的飽和複素環または5もしくは6員飽和もしくは部分的飽和複素環-C 1～C 6アルキルであり、
- 25 R^{3D} は水素原子またはC 1～C 4アルキルであり、
 R^{4D} は水素原子またはC 1～C 4-アルキルである) の化合物 (但し、4-

- (2-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルフェノキシメチル)-3-メトキシ安息香酸および4-(2-(3-フェニルプロペ-2-エン-1-イル)-3-ヒドロキシ-4-ホルミルフェノキシメチル)-3-メトキシ安息香酸を除く。)、またはこれらの化学的に可能な場合のN酸化物または化学的に可能な場合の環を有する硫黄の酸化物、またはこれらの製薬学的に認容される塩または生体内で加水分解可能なエステルもしくはアミド。

7. WO 97/00863号記載の、一般式 (E)



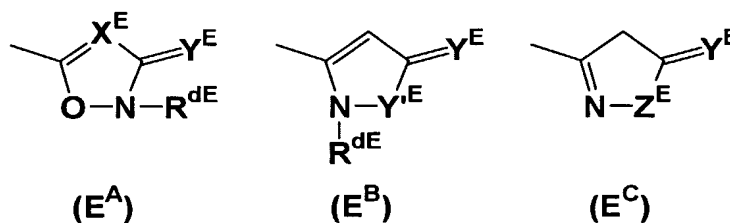
- 10 (式中、 A^{E} は、場合によっては置換されている次のものである：
 少なくとも2個の隣接した環炭素原子を有するフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルまたはチアジアゾリル；
 この場合には $\text{---CH(R}^{\text{3E}}\text{)N(R}^{\text{2E}}\text{)B}^{\text{E}}\text{---R}^{\text{1E}}$ および ---OR^{4E} 基は、環炭素原子上で相互に1, 2に位置しており、かつ OR^{4E} 結合基に対してオルト(およびそれゆえ $\text{---CHR}^{\text{3E}}\text{NR}^{\text{2E}}\text{---}$ 結合基を基準として3位)に位置している環原子は置換されていない；
 B^{E} は、場合によっては置換されている次のものである：
 フェニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、チエニル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニルまたはピリミジル；
 20 R^{1E} は、環 B^{E} 上で $\text{---CH(R}^{\text{3E}}\text{)N(R}^{\text{2E}}\text{)---}$ 結合基に対して1, 3または1, 4に位置しており、かつ R^{1E} は、カルボキシ、カルボキシC1~3アルキル、テトラゾリル、テトラゾリルC1~3アルキル、テترون酸、ヒドロキサム酸、スルホン酸であるか、または R^{1E} は、式 $\text{---CONR}^{\text{aE}}\text{R}^{\text{a1E}}$ [

この場合 R^{aE} は水素原子またはC 1～6 アルキルであり、かつ R^{a1E} は水素
 原子、C 1～6 アルキル（場合によってはハロゲン、アミノ、C 1～4 アル
 キルアミノ、ジ-C 1～4 アルキルアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、
 トリフルオロメチル、C 1～4 アルコキシまたはC 1～4 アルコキシカルボ
 5 ニルで置換されている）、C 2～6 アルケニル（この場合には二重結合が1
 位にない）、C 2～6 アルキニル（この場合には三重結合が1 位にない）、
 カルボキシフェニル、5 もしくは6 員のヘテロシクリルC 1～3 アルキル、
 5 もしくは6 員のヘテロアリールC 1～3 アルキル、5 もしくは6 員のヘテ
 ロシクリルまたは5 もしくは6 員のヘテロアリールであるか、または R^{aE} お
 10 よび R^{a1E} は、それらが結合しているアミド窒素 ($NR^{aE}R^{a1E}$) とともにア
 ミノ酸残基またはそのエステルを形成する] の基であるか、または R^1 は、式
 $-CONHSO_2R^b$ [この場合 R^{bE} は、C 1～6 アルキル（場合によっては
 ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、C 1～4 ア
 ルコキシ、アミノ、C 1～4 アルキルアミノ、ジ-C 1～4 アルキルアミノ
 15 またはC 1～4 アルコキシカルボニルで置換されている）、C 2～6 アルケ
 ニル（この場合には二重結合が1 位にない）、C 2～6 アルキニル（この場
 合には三重結合が1 位にない）、5 もしくは6 員のヘテロシクリルC 1～3
 アルキル、5 もしくは6 員のヘテロアリールC 1～3 アルキル、5 もしくは
 6 員のヘテロシクリル、5 もしくは6 員のヘテロアリールまたはフェニルで
 20 ある] の基であり；

この場合 R^{a1E} 中の任意のヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、場合によ
 ってはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、C
 1～6 アルコキシ、C 1～6 アルキル $S(O)_p$ (p^E は0, 1または2で
 ある)、C 1～6 アルキルカルバモイル、C 1～4 アルキルカルバモイル、
 25 ジ (C 1～4 アルキル) カルバモイル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アル
 キニル、C 1～4 アルコキシカルボニルアミノ、C 1～4 アルカノイルアミ

ノ、C 1～4 アルカノイル (N-C 1～4 アルキル) アミノ、C 1～4 アル
 カンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド、アミノスルホニル、C 1～
 4 アルキルアミノスルホニル、ジ (C 1～4 アルキル) アミノスルホニル、
 C 1～4 アルコキシカルボニル、C 1～4 アルカノイルオキシ、C 1～6 ア
 5 ルカノイル、ホルミルC 1～4 アルキル、ヒドロキシイミノC 1～6 アルキ
 ル、C 1～4 アルコキシイミノC 1～6 アルキルまたはC 1～6 アルキルカ
 ルバモイルアミノで置換されており；

または R^{1E} は、式 $-SO_2N(R^{cE})R^{c1E}$ [この場合 R^{cE} は、水素原子ま
 たはC 1～4 アルキルであり、かつ R^{c1E} は、水素原子またはC 1～4 アルキ
 10 ルである] の基であるか；または r 1 は、次の式 (E^A)、(E^B) または (E^C)：



の基であり、上記式中、 X^E はCHまたは窒素原子であり、 Y^E は酸素原子ま
 たは硫黄原子であり、 Y'^E は酸素原子または NR^{dE} であり、かつ Z^E は CH_2
 15 、 NR^{dE} または酸素原子であり、この場合には1個以下の環酸素がありかつ
 少なくとも2個の環ヘテロ原子があり、ならびに上記式中、 R^{dE} は水素原子
 またはC 1～4 アルキルであり；

R^{2E} は、水素原子、場合によってはヒドロキシ、シアノまたはトリフルオロ
 メチルで置換されているC 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル (この場合
 20 には二重結合が1位にない)、C 2～6 アルキニル (この場合には三重結合
 が1位にない)、フェニルC 1～3 アルキルまたはピリジルC 1～3 アルキ
 ルであり；

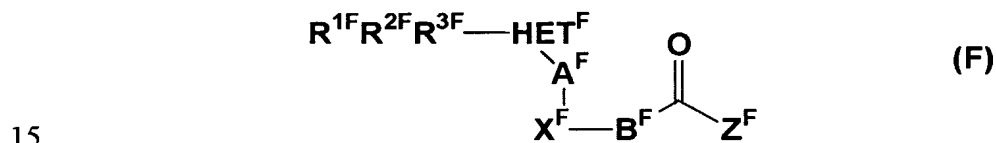
R^{3E} は、水素原子、メチルまたはエチルであり；

R^{4E} は、場合によっては置換されている次のものである：C 1～6アルキル、C 3～7シクロアルキルC 1～3アルキルまたはC 3～7シクロアルキル) の化合物、

- または化学的に可能な場合の $-NR^{2E}-$ のN-オキシドまたは化学的に可能な場合の硫黄含有環のS-オキシド、
- あるいはその製薬学的に認容性の塩または生体内加水分解性エステルまたはアミド；但し、この場合には2-〔2-メトキシベンジルアミノ〕ピリジン-5-カルボン酸、4-〔2-メトキシベンジルアミノ〕安息香酸、5-〔2, 3-ジメトキシベンジルアミノ〕-2-クロロ-3-アミノスルホニル安息香酸および5-〔2, 5-ジメトキシベンジルアミノ〕-2-ヒドロキシ安息香酸を除く。)

である請求の範囲 第1項記載の頻尿の治療および／または予防剤。

8. WO 99/47497号明細書に記載の、一般式 (F)



15

(式中、 HET^F はO、S (O_{nF})およびN (O_{mF})から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいる5～12員の単環、二環式の芳香族環であり、 m^F は0または1であり、 n^F は0、1または2であり、

- A^F は1または2原子部であり、 $-W^F-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{7F})-W^F-$ 、 $-W^F-C(R^{7F})_2-$ 、 $-CR^{7F}(OR^{20F})-$ 、 $-C(R^{7F})_2-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(OR^{20F})R^{7F}-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(R^{7F})_2-$ 、あるいは $-CR^{7F}=CR^{7F}-$ であり、 W^F はO、S (O_{nF})あるいは NR^{17F} を表わし、

X^F は5～10員の単環、二環式アリール、あるいはO、S (O_{nF})およびN

- (O)_{mF}から選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する5～10員の単環、二環式ヘテロアリアルであり、R^{14F}およびR^{15F}で置換されていてもよく、かつA^FとB^Fはアリアルあるいはヘテロアリアルのオルト位に結合し、B^Fは—(C(R^{18F})₂)_{pF}—Y^F—(C(R^{18F})₂)_{qF}—を表わし、p^Fおよびq^Fは独立して0～3を表わし、
- Y^FはO、S(O)_{nF}、NR^{17F}、単結合あるいは—CR^{18F}=CR^{18F}—を表わし、Y^FがO、S(O)_{nF}、NR^{17F}、あるいは—CR^{18F}=CR^{18F}—の時、p^F+q^Fは0～6を表わし、Y^Fが単結合の時、p^F+q^Fは1～6を表わし、
- 10 Z^FはOH、NH₂SO₂R^{19F}を表わし、
- R^{1F}、R^{2F}およびR^{3F}は独立して、H、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルケニル—HET^F(R^{aF})₄₋₉—、—(C(CR^{4F})₂)_{pF}—SR^{5F}、—(C(R^{4F})₂)_{pF}OR^{8F}、—(C(R^{4F})₂)_{pF}N(R^{6F})₂、CN、NO₂、—(C(R^{4F})₂)_{pF}C(R^{7F})₃、
- 15 —COOR^{9F}、—CON(R^{6F})₂、あるいは—(C(R^{4F})₂)_{pF}SS(O)_{nF}R^{10F}を表わし、
- 各R^{4F}はH、F、CF₃、低級アルキルを表わすか、あるいは2つのR^{4F}が一緒になって、O、S(O)_{nF}およびN(O)_{mF}から選ばれる1個のヘテロ原子を有していてもよい6員までの環を表わし、
- 20 各R^{5F}は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、CF₃、低級アルキル—HET^F、低級アルケニル—HET^F、—(C(R^{18F})₂)_{pF}Ph(R^{11F})₀₋₂を表わし、
- 各R^{6F}は独立してH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、CF₃、フェニル、ベンジルを表わすか、Nに結合する2つのR^{6F}が一緒になってO、S(O)_{nF}およびN(O)_{mF}から選ばれる追加のヘテロ原子を有して
- 25 いてもよい6員までの環を表わし、

- 各 R^{7F} は独立して H、F、 CF_3 、低級アルキルを表わすか、2つの R^{7F} が一緒になって、O、 $S(O)_{nF}$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれるヘテロ原子を 0～2 個含んでいる、3～6 員の芳香族または脂肪族環を表わし、
- 各 R^{8F} は H または R^{5F} を表わし、
- 5 各 R^{9F} は独立して H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、フェニル、またはベンジルを表わし、
- 各 R^{10F} は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CF_3 、 $Ph(R^{11F})_{0-3}$ 、 $CH_2Ph(R^{11F})_{0-3}$ または $N(R^{6F})_2$ を表わし、
- 各 R^{11F} は独立して低級アルキル、 SR^{20F} 、 OR^{20F} 、 $N(R^{6F})_2$ 、 $-C$
- 10 OOR^{12F} 、 $-CON(R^{6F})_2$ 、 $-COR^{12F}$ 、CN、 CF_3 、 NO_2 またはハロゲン原子を表わし、
- 各 R^{12F} は独立して H、低級アルキルまたはベンジルを表わし、
- 各 R^{13F} は独立して H、ハロゲン原子、低級アルキル、O-低級アルケニル、S-低級アルキル、 $N(R^{6F})_2$ 、 $COOR^{12F}$ 、CN、 CF_3 または NO_2
- 15 を表わし、
- R^{14F} および R^{15F} は独立して低級アルキル、ハロゲン原子、 CF_3 、 OR^{16F} 、 $S(O)_{nF}R^{16F}$ または $C(R^{16F})_2OR^{17F}$ を表わし、
- 各 R^{16F} は独立して H、低級アルキル、低級アルケニル、フェニル、ベンジルまたは CF_3 を表わし、
- 20 各 R^{17F} は独立して H、低級アルキルまたはベンジルを表わし、
- 各 R^{18F} は独立して H、F または低級アルキルを表わすか、2つの R^{18F} が一緒になって O、 $S(O)_{nF}$ および N から選ばれる 1 個のヘテロ原子を含んでもよい、3～6 員環を表わし、
- 各 R^{19F} は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CF_3
- 25 、 $HET(R^{aF})_{4-9}$ 、低級アルキル- $HET(R^{aF})_{4-9}$ 、低級アルケニル- $HET(R^{aF})_{4-9}$ を表わし、

各 R^{20F} は独立してH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CF_3 または $Ph(R^{13F})_2$ を表わし、

各 R^{aF} は独立して以下のものから選ばれる基を表わす：

- H、OH、ハロゲン原子、CN、 NO_2 、アミノ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシ、C2～6アルケニルオキシ、C2～6アルキニルオキシ、C1～6アルキルアミノ、ジ(C1～6アルキル)アミノ、 CF_3 、C(O)C1～6アルキル、C(O)C2～6アルケニル、C(O)C2～6アルキニル、 $COOH$ 、 COO (C1～6)アルキル、 COO (C2～6)アルケニルおよび COO (C2～6)アルキニル；

基中、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノやジアルキルアミノ中のアルキルは以下に示す基1～3個で置換されていても構わない；

- OH、ハロゲン原子、アリール、C1～6アルコキシ、C2～6アルケニルオキシ、C2～6アルキニルオキシ、 CF_3 、 CO (C1～6)アルキル、C15 O (C2～6)アルケニル、 CO (C2～6)アルキニル、 $COOH$ 、 COO (C1～6)アルキル、 COO (C2～6)アルケニル、 COO (C2～6)アルキニル、 NH_2 、 NH (C1～6)アルキルおよび N (C1～6アルキル) $_2$ 。)で示される化合物またはそれらの非毒性塩。

- 20 9. WO00/20371号明細書に記載の、一般式(G)



(式中、 Ar^{1G} はアリールまたはヘテロアリールを表わし、 R^{1G} または R^{3G} で置換されていてもよく、

- R^{1G} は $Y^G_{mG}-R^{2G}$ 、 $Y^G_{mG}-Ar^{3G}$ 、ハロゲン原子、 $N(R^{5G})_2$ 、CN、 NO_2 、 $C(R^{6G})_3$ 、 $CON(R^{5G})_2$ 、 $S(O)_{nG}R^{7G}$ 、またはOHを表

わし、

Y^G は R^{2G} または Ar^{3G} と Ar^{1G} 間との0～4個の炭素原子とO、NおよびSから選ばれる多くて1個のヘテロ原子を含んでいる連結鎖を表わし、その連結鎖はCO、 $S(O)_{nG}$ 、 $-C=C-$ あるいはアセチレンを含んでいても

5 良く、さらに R^{2G} で置換されていてもよく、

m^G は0または1を表わし、

n^G は0、1または2を表わし、

R^{2G} はH、F、 CHF_2 、 CF_3 、低級アルキルまたはヒドロキシ(C1～6)アルキルを表わすか、2つの R^{2G} が一緒になって6員までの炭素環を表わ

10 し、それはO、NおよびSから選ばれる多くて1個のヘテロ原子を含んでいても良く、

Ar^{3G} は R^{3G} で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

R^{3G} は R^{4G} 、ハロゲン原子、ハロ(C1～6)アルキル、 $N(R^{5G})_2$ 、C

15 N 、 NO_2 、 $C(R^{6G})_3$ 、 $CON(R^{5G})_2$ 、 OR^{4G} 、 SR^{4G} または $S(O)_{nG}R^{7G}$ を表わし、

R^{4G} はH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CHF_2 または CF_3 を表わし、

R^{5G} は R^{4G} 、フェニルまたはベンジルを表わすか、2つの R^{5G} が一緒になっ

20 て、炭素原子およびO、N、およびSから選ばれる2つまでのヘテロ原子を含有する6員までの環を表わし、

R^{6G} はH、F、 CF_3 または低級アルキルを表わすか、2つの R^{6G} が一緒になって炭素原子およびO、NおよびSから選ばれる0～2個のヘテロ原子を含有する6員までの環を表わし、

25 R^{7G} は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 CHF_2 、 CF_3 、 $N(R^{5G})_2$ 、 $Ph(R^{8G})_2$ または $CH_2Ph(R^{8G})_2$ を表わし、

- R^{8G} は R^{4G} 、 OR^{4G} 、 SR^{4G} またはハロゲン原子を表わし、
 W^G はO、NおよびSから選ばれるヘテロ原子0～2個を含有する3～6員の連結鎖を表わし、その連結鎖はCO、 $S(O)_{mG}$ 、 $C=C$ 、アセチレンを含んでいても良く、さらに R^{9G} で置換されていてもよく、
- 5 R^{9G} は R^{2G} 、低級アルケニル、低級アルキニル、 OR^{4G} または SR^{4G} を表わし、
 Ar^{2G} は R^{3G} で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、
 R^{10G} は R^{4G} 、ハロゲン原子、 $N(R^{5G})_2$ 、CN、 NO_2 、 $C(R^{6G})_3$ 、
 10 OR^{4G} 、 SR^{4G} または $S(O)_{nG}R^{7G}$ を表わし、
 X^G は W^G に対して Ar^{2G} にオルト位で置換する連結鎖であり、0～4個の炭素原子とO、NおよびSから選ばれる多くとも1個のヘテロ原子を含有し、
 CO、 $S(O)_{nG}$ 、 $C=C$ またはアセチレンを含有していても良く、さらに
 R^{11G} で置換されていてもよく、
- 15 R^{11G} は R^{9G} と同じ意味を表わし、
 Q^G はCOOH、テトラゾール、 SO_3H 、ヒドロキサム酸、 $CONHSO_2$
 R^{12G} 、および SO_2NHCOR^{12G} から選ばれる基を表わし、
 R^{12G} は CF_3 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルおよび Z^G
 Ar^{4G} から選ばれる基を表わし、
- 20 Z^G は R^{13G} で置換されていてもよいC0～4の連結鎖であり、
 R^{13G} は R^{9G} と同じ意味を表わし、
 Ar^{4G} は R^{14G} で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、
 R^{14G} は R^{10G} または $NHCOMe$ を表わす。) 示される化合物またはそれら
 25 の非毒性塩である請求の範囲 第1項記載の頻尿の治療および／または予防剤。

10. (1) 6-[(2S, 3S)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニル
 ルスルフォニルアミノメチル)ビスクロ[2.2.2]-オクタン-2-イ
 ル]-5Z-ヘキセン酸、

(2) 8-クロロジベンゾ[b, f][1.4]オキサゼピン-10(11
 5 H)-カルボン酸・2-[1-オキソ-3-(4-ピリジニル)プロピル]
 ヒドラジド・モノ塩酸塩、または

(3) N-(3,5-ジメチルイソオキサゾル-4-イルスルホニル)-6
 -[N-(5-クロロ-2-(イソブチルオキシ)ベンジル)-N-エチル
 アミノ]ピリダジンを3-カルボキサミドである請求の範囲第1項記載の頻

10 尿の治療および／または予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/19, 31/501, 31/553, A61P13/00, 13/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/19, 31/501, 31/553, A61P13/00, 13/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 878465 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 November, 1998 (18.11.98), Page 2, lines 20 to 23; page 25, lines 7 to 13 & JP 11-29548 A & JP 2000-103778 A	1, 2, 4, 10 3, 5-9
X Y	EP 947500 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 October, 1999 (06.10.99), Page 31, lines 13 to 22; page 32, lines 29 to 37 & WO 98/27053 A1	1-3 4-10
X Y	JP 2000-7646 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 January, 2000 (11.01.00), Par. Nos. [0005], [0191] (Family: none)	1 2-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 February, 2003 (17.02.03)Date of mailing of the international search report
04 March, 2003 (04.03.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12000

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/00863 A1 (Zeneca Ltd.), 09 January, 1997 (09.01.97), Full text & JP 11-508878 A & EP 835246 A1	7,10
Y	WO 92/19617 A2 (Searle, G.D., and Co.), 12 November, 1992 (12.11.92), Full text & JP 6-507408 A	5,10
Y	WO 96/06822 A1 (Zeneca Ltd.), 07 March, 1996 (07.03.96), Full text & JP 10-504836 A	6
Y	WO 99/47497 A1 (Merck Frosst Canada and Co.), 23 September, 1999 (23.09.99), Full text & JP 2002-506851 A	8
Y	WO 00/20371 A1 (Merck Frosst Canada and Co.), 13 April, 2000 (13.04.00), Full text & JP 2002-526517 A	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12000

Although it is stated at the end of claim 6 "- - - a hydrolyzable ester or amide.", it has been checked with the agent of the applicant that this expression is a mistake for "- - - a remedy and/or preventive for urinary frequency as set forth in claim 1 which is a hydrolyzable ester or amide."

Although it is stated at the end of claim 8 "a compound represented by - - - - or its salt.", it has been also checked with the agent of the applicant that this expression is a mistake for "- - - a remedy and/or preventive for urinary frequency as set forth in claim 1 which is a compound represented by - - - - or its salt."

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/19, 31/501, 31/553, A61P13/00, 13/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/19, 31/501, 31/553, A61P13/00, 13/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 878465 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 1998. 11. 18	1, 2, 4, 10
Y	page 2 lines 20 to 23, page 25 lines 7 to 13 & JP 11-29548 A & JP 2000-103778 A	3, 5-9
X	EP 947500 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 1999. 10. 06	1-3
Y	page 31 lines 13 to 22, page 32 lines 29 to 37 & WO 98/27053 A1	4-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 02. 03

国際調査報告の発送日

04.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人



4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 2000-7646 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 2000. 01. 11	1
Y	第【0005】段落, 第【0191】段落 (ファミリーなし)	2-10
Y	WO 97/00863 A1 (Zeneca Limited) 1997. 01. 09 全文 & J P 11-508878 A & E P 835246 A1	7, 10
Y	WO 92/19617 A2 (Searle, G. D., and Co.) 1992. 11. 12 全文 & J P 6-507408 A	5, 10
Y	WO 96/06822 A1 (Zeneca Limited) 1996. 03. 07 全文 & J P 10-504836 A	6
Y	WO 99/47497 A1 (Merck Frosst Canada and Co.) 1999. 09. 23 全文 & J P 2002-506851 A	8
Y	WO 00/20371 A1 (Merck Frosst Canada and Co.) 2000. 04. 13 全文 & J P 2002-526517 A	9

請求項6の末尾は、「・・・加水分解可能なエステルもしくはアミド。」と記載されているが、これは、「・・・加水分解可能なエステルもしくはアミドである請求の範囲第1項記載の頻尿の治療および／または予防剤。」の誤記である旨出願人代理人に確認を行った。

請求項8の末尾は、「・・・で示される化合物またはそれらの非毒性塩。」と記載されているが、これが、「・・・で示される化合物またはそれらの非毒性塩である請求の範囲第1項記載の頻尿の治療および／または予防剤。」の誤記である旨についても同様に出願人代理人に確認を行った。